

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACEUTICO

Ovestin crema vaginal 0, 1 %.

2. COMPOSICION CUALI-CUANTITATIVA

Cada 100 gramos de crema contiene 100 mg de estriol.

Cada 100 gramos de crema contiene:

Estriol 100 mg

Excipientes c.s.: ~~Conforme a la última fórmula aprobada en el registro sanitario Glicerol, Alcohol estearílico, Octildodecanol, Alcohol Cetílico, Polisorbato 60, Cetilpalmitato, estearato de sorbitan, ácido láctico, clorhexidina diclorhidrato, hidróxido de sodio, agua purificada.~~

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema.

Masa homogénea, suave, blanca a casi blanca, de consistencia cremosa.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para las afecciones vulvo-vaginales, relacionadas con la deficiencia de estrógenos en la menopausia natural o quirúrgica, especialmente para atrofia vaginal, prurito vulvar y dispareunia.

4.2 Posología y modo de administración

Ovestin es un producto que solo contiene estrógeno que puede administrarse a mujeres que conservan o no el útero.

Posología



FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%

- Para la atrofia del tracto urogenital inferior: 1 aplicación por día durante las primeras semanas, seguida por una reducción gradual, basada en el alivio de los síntomas, hasta alcanzar una dosis de mantención (por ej., 1 aplicación dos veces por semana).
- Como tratamiento pre y posoperatorio en mujeres post-menopáusicas sometidas a cirugía vaginal: 1 aplicación por día durante las 2 semanas previas a la cirugía; 1 aplicación dos veces por semana durante las 2 semanas posteriores a la cirugía.
- Como ayuda diagnóstica en el caso de un frotis cervical atrófico dudoso: 1 aplicación día por media durante la semana anterior a la obtención del próximo frotis.

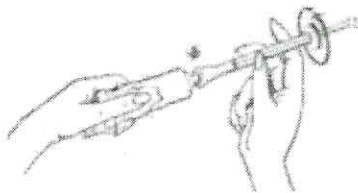
**Ante el olvido de una dosis, esta debe colocarse en cuanto se recuerde, a menos que la paciente se dé cuenta el día de la próxima dosis. En el último caso, se debe saltar la dosis olvidada y seguir con la pauta posológica habitual. Nunca deben administrarse dos dosis el mismo día.**

#### Método de administración

Ovestin crema deberá ser administrado por vía intravaginal mediante un aplicador calibrado antes de acostarse por la noche. 1 aplicación (aplicador lleno hasta la marca **con forma de anillo**) contiene 0,5 g de Ovestin crema, que corresponde a 0,5 mg de estriol.

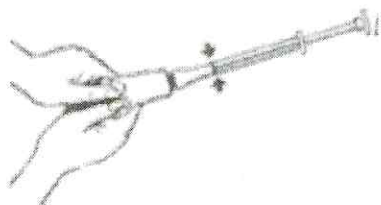
#### *Instrucciones de uso para la paciente*

1. Retirar la tapa del tubo, invertirla, y utilizar la punta para abrir el tubo.
2. Enroscar el extremo del aplicador en el tubo. **Asegúrese de que el émbolo esté completamente introducido en el cilindro.**

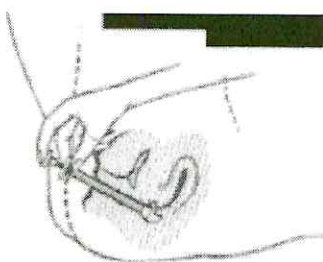


3. Apretar el tubo **suavemente** para llenar el aplicador con la crema hasta que el émbolo se detenga **(en el anillo rojo, ver las flechas en la imagen a continuación).**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%



4. Desenroscar el aplicador del tubo y volver a tapar el tubo.
5. Para aplicar la crema, recostarse, insertar el extrema del aplicador profundamente en la vagina.
6. Presionar el émbolo con lentitud en todo su recorrido hasta que esté vacío.



7. Después del uso, sacar el émbolo del aplicador superando el punto de resistencia y lavar ambas piezas con agua jabonosa tibia. No usar detergentes. Enjuagar bien. NO COLOCAR EL APLICADOR EN AGUA CALIENTE O HIRVIENDO.
8. El aplicador puede volver a armarse introduciendo el émbolo por completo en el cilindro superando el punto de resistencia.

Deseche el aplicador una vez que el pomo este vacío.

Para iniciar y continuar el tratamiento de los síntomas post-menopáusicos, se deberá utilizar la dosis mínima eficaz durante el periodo más corto (ver Punto 4.4).

En mujeres que no reciben TRH o en mujeres que cambian de un producto de TRH combinado continua, el tratamiento con Ovestin puede ser iniciado cualquier día. Las mujeres que cambian de un régimen cíclico de TRH deberán comenzar el tratamiento con Ovestin una semana después de finalizado el ciclo.

#### 4.3 Contraindicaciones

- Presencia confirmada, antecedentes o sospecha de cáncer de mama.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%

- Presencia confirmada o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes (por ej., cáncer de endometrio).
- Sangrado genital sin diagnóstico causal.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Antecedentes de tromboembolia venosa (trombosis de venas profundas, embolia pulmonar).
- Trastornos trombofílicos confirmados (por ejemplo, deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina; ver sección 4.4).
- Tromboembolia arterial activa o reciente (por ej., angina de pecho, infarto de miocardio).
- Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática mientras no se normalicen las pruebas de la función hepática.
- Hipersensibilidad conocida a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.
- Porfiria.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Para el tratamiento de los síntomas post-menopáusicos, solo se deberá iniciar la TRH para síntomas que afectan adversamente la calidad de vida. En todos los casos, se deberá realizar una evaluación cuidadosa de los riesgos y los beneficios por lo menos una vez al año y se deberá continuar con la TRH solo en la medida en que el beneficio sea superior al riesgo.

Las pruebas respecto de los riesgos relacionados con la TRH en el tratamiento de la menopausia prematura son limitadas. Debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres más jóvenes, es posible que la relación riesgo-beneficio para estas mujeres sea más favorable que en las de mayor edad.

#### Examen médico / seguimiento

Antes de iniciar o reinstituir la TRH, se deberá confeccionar una historia clínica personal y familiar completa. El examen físico (incluyendo ginecológico y mamario) deberá estar orientado por dichos antecedentes y por las contraindicaciones y las advertencias de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan controles periódicos, cuya frecuencia y naturaleza se adaptarán a cada mujer. Se deberá informar a la paciente acerca de que cambios en la mama deberán ser informados a su médico enfermera o matrona (ver "Cáncer de mama" más adelante). Las pruebas, incluyendo mamografía, deberán realizarse

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%

de acuerdo con las prácticas de detección o tamizaje (screening) actualmente aceptadas, modificadas según las necesidades clínicas de la paciente.

#### Condiciones que requieren supervisión

- Si cualquiera de las siguientes condiciones aparece, ha ocurrido anteriormente, y/o se ha agravado durante el embarazo o un tratamiento hormonal anterior, la paciente deberá ser supervisada cuidadosamente. Se deberá tener en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Ovestin, en particular:
  - Leiomioma (fibromiomas o miomas uterinos) o endometriosis.
  - Antecedentes de trastornos tromboembólicos o factores de riesgo para los mismos (ver más adelante).
  - Factores de riesgo para tumores estrógeno-dependientes, por ej., familiar en primer grado con cáncer de mama.
  - Hipertensión.
  - Trastornos hepáticos (por ej., adenoma hepático).
  - Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular.
  - Colelitiasis.
  - Migralia o cefalea (severa).
  - Lupus eritematoso sistémico (LES).
  - Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver más adelante) Epilepsia.
  - Asma.
  - Otoesclerosis.

#### Razones para la interrupción inmediata del tratamiento:

El tratamiento deberá ser discontinuado si se descubre una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática.
- Aumento significativo de la presión arterial.
- Aparición de cefalea tipo migraliosa.
- Embarazo.

#### Hiperplasia y carcinoma de endometrio

- Con el fin de prevenir la estimulación endometrial, la dosis diaria no deberá exceder 1 aplicación (0,5 mg de estriol) ni se deberá utilizar esta dosis máxima durante más allá de algunas semanas. Un estudio epidemiológico ha demostrado

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%

que el tratamiento con estriol oral, pero no con estriol vaginal, puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio. Este riesgo aumentaba con la duración del tratamiento y desaparecía dentro del año posterior a su finalización. El mayor riesgo principalmente involucró tumores menos invasivos y muy diferenciados. Siempre se deberá investigar el sangrado vaginal durante el uso de la medicación, Se deberá informar a la paciente que se comunique con un médico si experimenta sangrado vaginal.

#### Cáncer de mama

Las pruebas generales sugieren un mayor riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres que reciben un tratamiento de TRH combinado de estrógeno-progestágeno y, posiblemente, también de estrógeno solamente que depende de la duración del tratamiento.

#### *Tratamiento combinado de estrógeno-progestágeno*

El ensayo aleatorizado controlado con placebo (Women's Health Initiative [Iniciativa por la Salud de las Mujeres], WHI) y los estudios epidemiológicos coinciden en el hallazgo de un mayor riesgo de padecer cáncer de mama en las mujeres que reciben la combinación de estrógeno-progestágeno para la TRH, el cual se manifiesta después de 3 años aproximadamente (consulte la sección 4.8).

#### *Tratamiento con estrógeno solamente*

En el ensayo WHI, no se halló un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que recibían una TRH basada en estrógeno solamente. Los estudios de observación han informado, principalmente, un leve incremento del riesgo de recibir el diagnóstico de cáncer de mama que es sustancialmente menor que el hallado en mujeres tratadas con combinaciones de estrógeno-progestágeno (consulte la sección 4.8).

El riesgo excesivo se evidencia al cabo de unos pocos años de uso, aunque vuelve al valor basal en el lapso de unos pocos años (a lo sumo cinco) tras interrumpir el tratamiento.

La TRH -en especial, el tratamiento combinado de estrógeno-progestágeno- aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar de una

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%

forma adversa la detección radiológica del cáncer de mama. Estudios clínicos informaron que la probabilidad de desarrollar una densidad mamográfica incrementada fue menor en mujeres tratadas con estriol que en aquellas tratadas con otros estrógenos.

Se desconoce si Ovestin implica el mismo riesgo. En un estudio de control de casos basado en la población realizado en 3345 mujeres con cáncer de mama invasivo y 3454 controles, se halló que el estriol no estaba asociado con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama en contraposición con otros estrógenos. Sin embargo, aún se desconocen las implicancias clínicas de estos hallazgos. Por lo tanto, es importante hablar sobre el riesgo de padecer cáncer de mama con el paciente y sopesarlo con los beneficios conocidos de la TRH.

#### Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho menos frecuente que el cáncer de mama. El uso a largo plazo (durante un mínimo de 5-10 años) de productos de TRH a base de estrógeno solamente se ha visto asociado con un riesgo levemente mayor de padecer cáncer de ovario (consulte la sección 4.8). Algunos estudios, como el ensayo WHI, sugieren que el uso a largo plazo de las TRH combinadas puede implicar un riesgo similar o levemente menor (consulte la sección 4.8). Es incierto si el uso a largo plazo de estrógenos de baja potencia (como Ovestin) implica un riesgo distinto que el de otros productos a base de estrógeno solamente.

#### Tromboembolia venosa

La TRH está asociada con un riesgo 1,3-3 veces mayor de presentar una tromboembolia venosa (TEV), es decir, una trombosis venosa profunda o una embolia pulmonar. Es más probable que un evento de tal naturaleza se produzca durante el primer año de la TRH que más adelante (consulte la sección 4.8). Estos estudios no incluyeron a Ovestin y, al no disponer de datos, se desconoce si Ovestin implica el mismo riesgo.

Las pacientes con trombofilia declarada presentan un riesgo mayor de TEV, y la TRH puede implicar un riesgo adicional. Por lo tanto, la TRH está contraindicada en estas pacientes (consulte la sección 4.3).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%

Los factores de riesgo para la TEV generalmente reconocidos incluyen: el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor inmovilización prolongada, obesidad (índice de masa corporal  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ), embarazo/período posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso respecto del posible papel de las varices en la TEV.

Como en todos los pacientes que han pasado por una cirugía, debe considerarse tomar medidas profilácticas para evitar una TEV después de la intervención quirúrgica. Si se prevé que habrá una inmovilización prolongada después de una cirugía electiva, se recomienda suspender temporalmente la TRH con 4 a 6 semanas de anticipación. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad por completo.

Si se utiliza Ovestin para la indicación "tratamiento pre- y postoperatorio...", debe considerarse realizar un tratamiento profiláctico contra la trombosis.<sup>1)</sup>

En el caso de las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero que tengan un pariente en primer grado con antecedentes de trombosis a temprana edad, puede ofrecerse la realización de pruebas de detección después de asesorar a la paciente respecto de sus limitaciones (solo una proporción de defectos trombofílicos se identifican mediante pruebas de detección). De identificarse un defecto trombofílico, que se segrega con trombosis en familiares, o si el defecto es "grave" (por ejemplo, deficiencias de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos), la TRH está contraindicada.

En las mujeres que ya están recibiendo un tratamiento con anticoagulantes, debe analizarse a conciencia el riesgo-beneficio del uso de la TRH.

Si aparece una TEV después de iniciar el tratamiento, el fármaco debe suspenderse. Se debe indicar a las pacientes que contacten a sus médicos de inmediato si toman conocimiento de un posible síntoma de tromboembolia (por ejemplo, inflamación dolorosa de una pierna, dolor de pecho repentino, disnea).

#### Arteriopatía coronaria (AC)

De los ensayos aleatorizados y controlados no surgen indicios de que exista una protección contra el infarto de miocardio en las mujeres, con o sin AC existente,

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%

que recibieron una TRH combinada de estrógeno-progestágeno o de estrógeno solamente.

#### *Tratamiento combinado de estrógeno-progestágeno*

El riesgo relativo de AC durante el uso de una TRH combinada de estrógeno-progestágeno se incrementa levemente. Como el riesgo absoluto basal de AC depende en gran medida de la edad, la cantidad de casos extra de AC debido al uso de estrógeno-progestágeno es muy baja en mujeres sanas próximas a la menopausia, pero aumentara con la edad.

#### *Estrógeno solamente*

De los datos controlados y aleatorizados no surge un mayor riesgo de AC en mujeres histerectomizadas que reciben el tratamiento con estrógeno solamente.

#### Accidente Vascular Encefálico (AVE)

El tratamiento combinado de estrógeno-progestágeno y el tratamiento de estrógeno solamente están asociados con un incremento de hasta 1,5 veces del riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de sufrir un accidente cerebrovascular depende en gran medida de la edad, el riesgo general de sufrir un accidente cerebrovascular en mujeres que reciben una TRH aumenta con la edad (consulte la sección 4.8).

#### Otras afecciones

- Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, y por lo tanto las pacientes con disfunción cardíaca o renal deberán ser observadas cuidadosamente.
- El estriol es un inhibidor débil de las gonadotropinas, sin otros efectos significativos sobre el sistema endocrino.
- El uso de la TRH no mejora la función cognitiva. Existen ciertos indicios de un mayor riesgo de demencia probable en mujeres que comienzan a usar la TRH combinada o con estrógeno solamente de forma continua después de los 65 años de edad.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%

- Ovestin no está indicado como anticonceptivo.
- Ovestin crema contiene alcohol cetílico y alcohol estearílico. Puede causar reacciones cutáneas locales (por ej., dermatitis de contacto).

#### 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se han informado casos de interacciones entre Ovestin y otros medicamentos en la práctica clínica. Aunque los datos son limitados, pueden ocurrir interacciones entre Ovestin y otros productos medicinales. Con el uso de anticonceptivos orales combinados se han descrito las siguientes interacciones, las cuales también pueden ser relevantes para Ovestin.

El metabolismo de los estrógenos puede ser aumentado por el uso concomitante de sustancias conocidas por inducir enzimas metabolizadoras de drogas, específicamente enzimas del citocromo P450, como las anticonvulsivantes (por ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), y los antiinfecciosos (por ej., rifampicina, rifabutina, las antirretrovirales nevirapina y efavirenz).

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

Las preparaciones a base de hierbas que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de estrógenos.

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

Durante los estudios clínicos con el régimen combinado de fármacos hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir, los aumentos de ALT por encima de 5 veces el límite superior normal (ULN) fueron significativamente más frecuentes en sujetos femeninos que usaban medicamentos con contenido de etinilestradiol. Las mujeres que usaron estrógenos distintos de etinilestradiol, tales como estradiol, estriol y estrógenos conjugados, presentaron una tasa de aumento de ALT similar a las que no recibieron ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de sujetos que toman estos otros estrógenos, se recomienda precaución durante la administración conjunta del régimen combinado de fármacos hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%**

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia****Fertilidad**

Ovestin está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas únicamente (inducidas natural y quirúrgicamente).

**Embarazo**

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

**Lactancia**

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

**4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria.**

No hay información que sugiera que Ovestin afecta la capacidad de la paciente de conducir un vehículo u operar maquinaria.

**4.8 Efectos no deseados**

| <b>Clase sistema u órgano</b>                                   | <b>Reacciones adversas*</b>                                                  |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                    | Retención de líquido                                                         |
| Trastornos gastrointestinales                                   | Náuseas                                                                      |
| Trastornos del aparato reproductor y de las mamas               | Molestias y dolor en los senos<br>Manchado postmenopáusico<br>Flujo cervical |
| Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración | Irritación y prurito en el sitio de aplicación<br>Síntomas tipo resfrío      |

\*MedDRA versión 15.1

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

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%

- Neoplasias estrógeno-dependientes benignas y malignas, por ej., cáncer de endometrio y cáncer de mama. Para más información ver Puntos "4.3 Contraindicaciones" y "4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso".
- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Trastornos cutáneos y subcutáneos, cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, purpura vascular
- Posible demencia pasados los 65 años de edad (ver Punto 4.4).

#### Riesgo de cáncer de mama

Se informa un riesgo hasta 2 veces mayor de recibir el diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que reciben un tratamiento combinado de estrógeno-progestágeno durante más de 5 años.

Todo aumento en el riesgo de quienes reciben un tratamiento a base de estrógenos solamente es considerablemente menor que el observado en quienes reciben combinaciones de estrógeno-progestágeno.

El nivel de riesgo depende de la duración del tratamiento (consulte la sección 4.4).

Se presentan los resultados del ensayo aleatorizado controlado con placebo (el estudio WHI) y del estudio epidemiológico (MWS [Million Women study (Estudio de un Millón de Mujeres)]) de mayor envergadura.

Estudio de un Millón de Mujeres: riesgo adicional estimado de padecer cáncer de mama después del uso durante 5 años.

| Rango etario (años)                          | Casos adicionales por cada 1000 pacientes nunca tratadas con TRH en un período de 5 años* | Relación de riesgos# | Casos adicionales por cada 1000 pacientes tratadas con TRH en el transcurso de 5 años (IC del 95%) |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TRH de estrógeno solamente</b>            |                                                                                           |                      |                                                                                                    |
| 50-65                                        | 9-12                                                                                      | 1,2                  | 1-2 (0-3)                                                                                          |
| <b>Combinación de estrógeno-progestágeno</b> |                                                                                           |                      |                                                                                                    |
| 50-65                                        | 9-12                                                                                      | 1,7                  | 6 (5-7)                                                                                            |

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%

#Relación de riesgos general. La relación de riesgos no es constante, pero se incrementa a medida que se prolonga el uso. \*Tornado de los índices de incidencia basales en países desarrollados.

Estudios WHI de los EE. UU.: riesgo adicional de padecer cáncer de mama después del uso durante 5 años.

| Rango etario (años)                                                                                            | Casos adicionales por cada 1000 mujeres en el grupo con placebo en el transcurso de 5 años | Relación de riesgos e IC del 95% | Casos adicionales por cada 1000 pacientes tratadas con TRH en el transcurso de 5 años (IC del 95%) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Estrógeno CEE (<i>Conjugated Equine Estrogens</i> [estrógenos equinos conjugados]) solamente</b>            |                                                                                            |                                  |                                                                                                    |
| 50-79                                                                                                          | 21                                                                                         | 0,8 (0,7-1,0)                    | -4 (-6-0)*                                                                                         |
| <b>CEE+MPA (<i>medroxyprogesterone acetate</i> [acetato de medroxiprogesterona]) estrógeno y progestágeno#</b> |                                                                                            |                                  |                                                                                                    |
| 50-79                                                                                                          | 17                                                                                         | 1,2 (1,0-1,5)                    | +4 (0-9)                                                                                           |

#Cuando el análisis estuvo restringido a mujeres que no habían recibido TRH antes del estudio, no hubo un incremento del riesgo aparente durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años el riesgo fue mayor que en quienes no lo utilizaron.

\*Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostró un incremento del riesgo de padecer cáncer de mama.

#### Cáncer de ovario

El uso a largo plazo de la TRH con estrógeno solamente y combinada de estrógeno-progestágeno se ha asociado con un riesgo levemente mayor de padecer cáncer de ovario. En el Estudio de un Millón de Mujeres, 5 años de TRH derivaron en 1 caso más por cada 2500 mujeres tratadas.

#### Riesgo de padecer una tromboembolia venosa

La TRH se asocia con un riesgo relativo 1,3-3 veces mayor de tener una tromboembolia venosa (TEV), es decir, una trombosis venosa profunda o una embolia pulmonar. La aparición de un evento de esta naturaleza es más probable durante el primer año de uso de la TRH (consulte la sección 4.4). Se presentan los resultados de los estudios WHI:

Estudios WHI: riesgo adicional de TEV en el uso durante 5 años

| Rango etario | Casos adicionales por cada 1000 mujeres en el | Relación de riesgos e IC | Casos adicionales por cada 1000 pacientes tratadas |
|--------------|-----------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------|
|--------------|-----------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------|

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%

| (años)                                             | grupo con placebo en el transcurso de 5 años | del 95%       | con TRH   |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------|-----------|
| <b>Oral, estrógeno solamente*</b>                  |                                              |               |           |
| 50-59                                              | 7                                            | 1,2 (0,6-2,4) | 1 (-3-10) |
| <b>Oral, combinación de estrógeno-progestágeno</b> |                                              |               |           |
| 50-59                                              | 4                                            | 2,3 (1,2-4,3) | 5 (1-13)  |

\*Estudio en mujeres sin útero.

#### Riesgo de padecer una artropatía coronaria

El riesgo de padecer una artropatía coronaria es levemente mayor en mujeres de más de 60 años de edad tratadas con una TRH combinada de estrógeno-progestágeno (consulte la sección 4.4).

#### Riesgo de padecer un accidente cerebrovascular isquémico

El tratamiento con estrógeno solamente y combinado de estrógeno-progestágeno está asociado con un riesgo relativo hasta 1,5 veces mayor de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de padecer un accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante el uso de la TRH. El riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del tratamiento, pero como el riesgo basal depende en gran medida de la edad, el riesgo general de padecer un accidente cerebrovascular en mujeres tratadas con TRH aumentará con la edad; consulte la sección 4.4.

Estudios WHI combinados: riesgo adicional de padecer un accidente cerebrovascular isquémico\* en el uso durante 5 años

| Rango etario (años) | Casos adicionales por cada 1000 mujeres en el grupo con placebo en el transcurso de 5 años | Relación de riesgos e IC del 95% | Casos adicionales por cada 1000 pacientes tratadas con TRH |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 50-59               | 8                                                                                          | 1,3 (1,1-1,6)                    | 3 (1-5)                                                    |

\*No se hizo una distinción entre el accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

#### **4.9 Sobredosis**

La toxicidad aguda del estriol en animales es muy baja. La sobredosis con Ovestin después de la administración vaginal es improbable. Sin embargo, en los casos en los cuales se ingieren grandes cantidades puede haber náuseas, vómitos y hemorragia por supresión en las mujeres. No se conoce antídoto específico. De ser necesario, se deberá administrar tratamiento sintomático.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%

#### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: estrógenos naturales y semisintéticos

Código ATC: G03C A04

##### Mecanismo de acción

Ovestin contiene la hormona femenina natural estriol. A diferencia de otros estrógenos, la acción del estriol es corta debido a que solo tiene un breve tiempo de retención en los núcleos de las células endometriales. El estriol repone la pérdida de producción de estrógeno en mujeres post-menopáusicas y alivia los síntomas menopáusicos. El estriol es particularmente eficaz en el tratamiento de los síntomas urogenitales. En el caso de atrofia del tracto urogenital inferior el estriol induce la normalización del epitelio urogenital y ayuda a restaurar la microflora normal y el pH fisiológico en la vagina. Como resultado de ello, aumenta la resistencia de las células epiteliales urogenitales a la infección y la inflamación reduciendo síntomas vaginales como dispareunia, sequedad, prurito, infecciones vaginales y urinarias, trastornos miccionales e incontinencia urinaria leve.

##### Información de los estudios clínicos

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

##### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

##### Absorción

La administración intravaginal del estriol asegura disponibilidad óptima en el sitio de acción. El estriol también se absorbe hacia la circulación general, lo cual está demostrado por un marcado aumento en los niveles plasmáticos de estriol no conjugado.

##### Distribución

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan 1-2 horas después de la aplicación. Después de la aplicación vaginal de 0,5 mg de estriol, la  $C_{max}$  es de aproximadamente 100 pg/ml, la  $C_{min}$  es de aproximadamente 25 pg/ml y la  $C_{promedio}$  es de

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%

aproximadamente 70 pg/ml. Después de 3 semanas de administración diaria de 0,5 mg de estriol por vía vaginal, la  $C_{\text{promedio}}$  disminuye a 40 pg/ml.

#### **Biotransformación**

Casi la totalidad del estriol (90%) se une a la albumina en el plasma y a diferencia de otros estrógenos, muy poco estriol se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales. El metabolismo del estriol consiste principalmente en conjugación y desconjugación durante la circulación enterohepática.

#### **Eliminación**

Como el estriol es un producto metabólico final, se excreta principalmente a través de la orina en la forma conjugada. Solo una pequeña parte ( $\pm 2\%$ ) se excreta en las heces, principalmente como estriol no conjugado.

#### **5.3 Datos preclínicos de seguridad**

Sin características especiales.

### **6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**

#### **6.1 Listado de excipientes**

**Conforme a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

~~Octidodecano~~

~~Palmitato de cetilo~~

~~Glicerol~~

~~Alcohol cetílico~~

~~Alcohol estearílico~~

~~Poliisorbato 60~~

~~Estearato de sorbitan~~

~~Ácido láctico~~

~~Clorhexidina diclorhidrato~~

~~Hidróxido de sodio~~

~~Agua purificada~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
OVESTIN CREMA VAGINAL 0,1%

**6.2 Vida útil**

24 meses, almacenado a no más 25°C

**Importado por:** Aspen Chile S.A, Av. Andrés Bello 2325, Piso 10, Oficina 1002,  
Providencia, Santiago, Chile.

Para consultas marque 800 260 799 y desde celulares (02)29447479

