



ASPEN

Ovestin Estriol 0,5 mg- Caja x 15 Óvulos





OVESTIN Ovulos

Laboratorio: ASPEN

Drogas:

- Estriol

Acciones:

- Hormonoterápicos: Estrogenoterapia

Acciones:

- Cada óvulo contiene: 0.5 mg de Estriol. **Forma farmacéutica:** Óvulo. Óvulos en forma de cápsula cónica, de color blanco. **Lista de excipientes:** Witepsol S58.
- **Grupo farmacoterapéutico:** estrógenos naturales y semisintéticos. **Código ATC:** G03C A04.
- Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de la atrofia del tracto urogenital inferior relacionada con deficiencia estrogénica. Tratamiento pre y postoperatorio en mujeres posmenopáusicas sometidas a cirugía vaginal. Ayuda diagnóstica en el caso de un frotis cervical atrofico dudoso.
- **Propiedades farmacodinámicas:** **Mecanismo de acción:** Ovestin contiene la hormona femenina natural estriol. A diferencia de otros estrógenos, la acción del estriol es corta debido a que sólo tiene un breve tiempo de retención en los núcleos de las células endometriales. El estriol repone la pérdida de producción de estrógeno en mujeres posmenopáusicas 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. **Propiedades farmacocinéticas:** *Absorción:* La administración intravaginal de 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 aproximadamente 70 pg/ml. Después de 3 semanas de administración diaria de 0.5 mg de estriol por vía vaginal, la $C_{promedio}$ disminuye a 40 pg/ml. *Biotransformación:* Casi la totalidad del estriol (90%) se une a la albúmina 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. Sólo una pequeña parte (+ 2%) se excreta en las heces, principalmente como estriol no conjugado. **Datos preclínicos de seguridad:** Sin características especiales.

- **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:** *Para la atrofia del tracto urogenital inferior:* 1 óvulo 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 óvulo 2 veces por semana). *Como tratamiento pre y posoperatorio en mujeres postmenopáusicas sometidas a cirugía vaginal:* 1 óvulo por día durante las 2 semanas previas a la cirugía: 1 óvulo 2 veces por semana durante las 2 semanas posteriores a la cirugía. *Como ayuda diagnóstica en el caso de un frotis cervical atrófico dudoso:* 1 óvulo día por medio durante la semana anterior a la obtención del próximo frotis. La dosis que se olvide deberá ser administrada tan pronto se lo recuerde, a menos que se dé cuenta del olvido el día de la dosis siguiente. En este último caso, deberá saltarse la dosis olvidada y continuar con el esquema de administración normal. Nunca se deben administrar 2 dosis el mismo día. **Método de administración:** Ovestin en forma de óvulos vaginales debe introducirse intravaginalmente antes de acostarse por la noche. Para iniciar y continuar el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, se deberá utilizar la dosis mínima eficaz durante el período más corto (ver punto Advertencias y precauciones especiales de uso). En mujeres que no reciben TRH o en mujeres que cambian de un producto de TRH combinado continuo, 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 1 semana después de finalizado el ciclo.
- **Precauciones especiales de eliminación:** Sin requisitos especiales.
- **Clase sistema y órgano: Reacciones adversas*.** **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. Manchado postmenopáusico. Flujo cervical. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Irritación y prurito en el sitio de aplicación. *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. Neoplasias estrógeno-dependientes benignas y malignas, por ej., cáncer de endometrio y cáncer de mama. Para más información ver puntos "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones especiales de uso".

Enfermedad de la vesícula biliar. Trastornos cutáneos y subcutáneos, cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular. Posible demencia pasados los 65 años de edad (ver punto Advertencias y precauciones especiales de uso). **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 Advertencias y precauciones especiales de uso). Se presentan los resultados del ensayo aleatorizado controlado con placebo (el estudio WHI) y el estudio epidemiológico (MWS [Million Women Study (Estudio de un Millón de Mujeres)]) de mayor envergadura. [Ver Tabla](#) [Ver Tabla](#) **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 Advertencias y precauciones especiales de uso). Se presentan los resultados de los estudios WHI: [Ver Tabla](#) **Riesgo de padecer una arteriopatía coronaria:** El riesgo de padecer una arteriopatía coronaria es levemente mayor en mujeres de más de 60 años de edad tratadas con una TRH combinada de estrógeno-progestágeno (consulte la sección Advertencias y precauciones especiales de uso). **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 Advertencias y precauciones especiales de uso. [Ver Tabla](#)

- Presencia confirmada, antecedentes o sospecha de cáncer de mama. 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 Advertencias y precauciones especiales de uso). 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 Composición. Porfiria.
- **Advertencias y precauciones especiales de uso:** Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, 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 1 vez al año y se deberá continuar con la TRH sólo en las medidas 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 qué 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 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. Migraña o cefalea (severa). Lupus eritematoso sistémico (LES). Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver más adelante). Epilepsia. Asma. Ootosclerosis. **Razones para la interrupción inmediata del tratamiento:** *El tratamiento deberá ser discontinuado si se descubre una contraindicación y en las siguientes situaciones:* Ictericia o deterioro de la función hepática. Aumento significativo de la presión arterial. Aparición de cefalea tipo migrañosa. Embarazo. **Hiperplasia 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 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 con el hallazgo de un mayor riesgo de padecer cáncer de mama en las mujeres que reciben la combinación de estrógeno-progestágenos para la TRH, el cual se manifiesta después de 3 años aproximadamente (consulte la sección Efectos colaterales). **Tratamiento con estrógeno solamente:** En el ensayo WHI, no se halló un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que reciben 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 Efectos colaterales). 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 5) 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 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 basados 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 Efectos colaterales). 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 Efectos colaterales). 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 Efectos colaterales). 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 Contraindicaciones).

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 várices 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. 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, 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 aumentará 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 Efectos colaterales). **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. Ovestin no está indicado como anticonceptivo.

- **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. **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria:** Hasta donde se sabe, Ovestin no tiene efecto sobre la alerta y la concentración. No hay información que sugiera que Ovestin afecta la capacidad de la paciente de conducir un vehículo u operar maquinaria.
- **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 los anticonvulsivantes (por ej., fenobarbital, fenitoina, carbamazepina), y los antiinfecciosos (por ej., rifampicina, rifabutina los 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 (*Hipericum 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.
- 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 el antídoto específico. De ser necesario, se deberá administrar tratamiento sintomático.
- No aplicable.
- **Período de estabilidad:** 3 años. **Precauciones especiales de almacenamiento:** Almacenar a no más de 25° C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.



- **Naturaleza y contenido del envase:** Ovestin óvulos se presenta en blisters de cloruro de polivinilo (PVC-PE). Cada blíster contiene 5 óvulos. Los blisters están envasados en cajas de cartulina impresas.