

OVESTRION®

estriol

Forma farmacêutica e apresentações

Creme vaginal. Cartucho com bisnago de 15, 20, 25 ou 50 g + aplicador.

USO ADULTO**Composição**

Cada grama de creme contém:

estriol 1 mg

Excipientes (octildodecanol, palmitato de cetila, glicerol, álcool cetílico, álcool estearílico, polissorbato 60, estearato de sorbitana, ácido láctico, cloridrato de clorexidina, solução hidróxido de sódio) q.s.p. 1 g

Informação à Paciente**Leia cuidadosamente esta bula antes de iniciar o tratamento com esse medicamento**

- Guarde esta bula. Você pode precisar ler as informações novamente em outra ocasião.
- Se você tiver alguma dúvida, peça o auxílio do seu médico ou do farmacêutico.
- Esse medicamento foi receitado para você e não deve ser fornecido a outras pessoas, pois pode ser prejudicial a elas, mesmo que os sintomas que elas apresentem sejam iguais aos seus.
- Se algum dos efeitos colaterais se tornar grave ou se você apresentar algum efeito colateral que não esteja mencionado nesta bula, informe ao seu médico ou ao farmacêutico.

Ação esperada do medicamento

OVESTRION pertence ao grupo de medicamentos chamados estrogênios. OVESTRION contém estriol que é um dos hormônios femininos ou estrogênios que são produzidos pelo seu próprio organismo, principalmente pelos ovários. Eles são necessários para o desenvolvimento sexual normal da mulher e para regular o ciclo menstrual durante a fase reprodutiva da vida da mulher. Quando a mulher fica mais velha, os ovários gradativamente produzem menos estrogênios. O período no qual isso acontece (usualmente por volta dos 50 anos) é chamado de menopausa. Se os ovários forem retirados cirurgicamente antes da menopausa, a diminuição da produção de estrogênio ocorre subitamente.

A deficiência de estrogênios durante a menopausa pode fazer com que a parede da vagina se torne fina e seca. Consequentemente, a relação sexual pode se tornar dolorosa e podem ocorrer prurido e infecções vaginais. A deficiência de estrogênios também pode provocar sintomas como incontinência urinária, cistites repetidas, irritação vaginal e ondas de calor. Essas queixas podem melhorar frequentemente com a utilização de medicamentos contendo estrogênios. A melhora pode demorar vários dias, ou mesmo semanas, para ser notada. OVESTRION pode ser prescrito para o tratamento dessas queixas. OVESTRION também pode ser recomendado para:

- melhorar a cicatrização em mulheres na pós-menopausa submetidas a cirurgias vaginais, e
- para auxiliar na avaliação da secreção vaginal em mulheres na pós-menopausa.

Cuidados de armazenamento

Conserve OVESTRION Creme em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade

Nº do Lote, data de Fabricação (F) e a data de Validade (V) estão indicados na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pois o seu efeito pode não ser o desejado.

Gravidez e lactação

Consulte o seu médico ou peça orientação do farmacêutico antes de usar qualquer medicamento.

Se você está grávida ou pensa que pode estar grávida, não use OVESTRION.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. Não use OVESTRION sem antes consultar o seu médico.

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

OVESTRION Creme é uma massa cremosa homogênea, macia, branca ou esbranquiçada.

OVESTRION Creme deve ser usado à noite, na hora de deitar, e administrado na vagina com auxílio do aplicador que acompanha a bisnaga.

Informe ao seu médico se ocorrer gravidez, dor ou sensibilidade nas mamas durante o tratamento.

A dose usual para o tratamento das queixas vaginais, é de 1 aplicação diariamente durante as primeiras semanas. Em seguida a dose é gradativamente diminuída, por exemplo, para 1 aplicação duas vezes por semana. Para outras condições, podem ser recomendadas doses diferentes.

Uma aplicação (aplicador cheio até a marca em anel) contém 1,0 grama de creme contendo 1,0 mg de estriol.

Se você tiver a impressão de que o efeito de OVESTRION é muito fraco ou muito forte, consulte o seu médico.

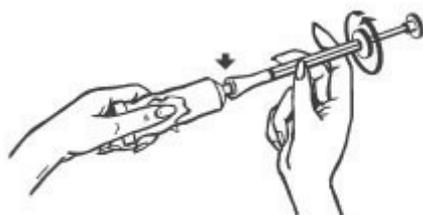
Se você esquecer de usar OVESTRION:

Uma dose esquecida deve ser administrada assim que lembrada, desde que não seja no mesmo dia da próxima dose. Neste caso, não administre a dose esquecida, apenas continue com a próxima dose no horário habitual.

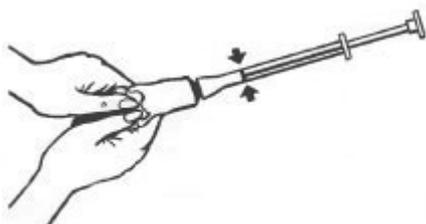
Não utilize uma dose em dobro para compensar a dose esquecida.

COMO USAR OVESTRION Creme

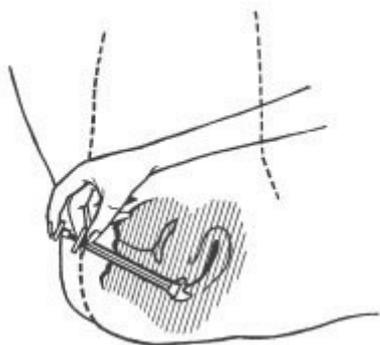
1. remova a tampa da bisnaga, vire a tampa ao contrário e encaixe no bocal da bisnaga para romper o lacre;
2. rosqueie o bocal do aplicador na bisnaga. Não puxe o êmbolo;



3. depois de rosquear, pressione a bisnaga pela extremidade inferior para que o creme empurre o êmbolo até a marca vermelha (anel);



4. retire o aplicador da bisnaga e tampe-a;
5. para aplicar o creme, deite-se e introduza profundamente o aplicador na vagina e empurre o êmbolo vagarosamente até o fim.



Depois do uso, retire o êmbolo totalmente do corpo do aplicador, lavando-o com água morna e sabão e enxaguando-o bem. Não use detergente.

Não coloque o aplicador em água muito quente ou fervente.

Reações adversas

Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

Assim como outros medicamentos, OVESTRION pode causar reações adversas. Dependendo da dose e da sensibilidade da paciente, OVESTRION pode, algumas vezes causar efeitos colaterais, tais como:

- irritação local ou coceira
- inchaço e aumento da sensibilidade das mamas.

Na maioria das pacientes essas reações desaparecem após as primeiras semanas de tratamento. Informe ao seu médico o aparecimento de sangramento vaginal, ou se qualquer reação adversa se tornar intensa ou persistente.

Outras reações adversas que podem ocorrer com o tratamento de reposição hormonal são:

- tumores benignos ou malignos dependentes de hormônios, tal como câncer de endométrio;
 - infarto do miocárdio e derrame cerebral;
 - doença da vesícula biliar;
 - distúrbios cutâneos ou subcutâneos, tais como pigmentação castanha da pele (cloasma), diversas doenças de pele com bolhas e nódulos ou hemorragias na pele (eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular);
 - tromboembolismo venoso [isto é, trombose venosa profunda na perna ou pélvica e embolia pulmonar] ocorre mais frequentemente em usuárias de tratamento de reposição hormonal do que em não usuárias. Para informações adicionais, ver "Contra-indicações e Precauções".
 - a utilização de tratamento de reposição hormonal (TRH) por vários anos aumenta discretamente o risco de câncer de mama. O risco aumenta com a duração do TRH. Observando mulheres na faixa de 50 anos que não fazem reposição hormonal, em média, 32 em 1000 apresentarão o diagnóstico de câncer de mama. Em 1000 mulheres na faixa dos 50 anos, 2 a 6 casos adicionais podem ocorrer se elas receberem TRH durante 5 anos, e 5 a 19 casos adicionais poderão ocorrer se elas fizerem a reposição hormonal por 10 anos. O número de casos adicionais de câncer de mama não depende da idade em que se iniciou a reposição hormonal (se você iniciou o tratamento de reposição hormonal entre a idade de 45 e 65 anos). Para informações adicionais ver "Contra-indicações" e "Câncer de mama".
- Se você notar alguma reação adversa não mencionada nesta bula ou se você apresentar reações graves, informe ou ao seu médico ou ao farmacêutico.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Outros medicamentos podem influenciar os efeitos de OVESTRION, ou este pode afetar os efeitos de outros medicamentos.

Informe ao seu médico qualquer medicamento que esteja usando (ou que pretenda usar), antes do início ou durante o tratamento, tais como:

- medicamentos para tratamento de epilepsia (tais como barbituratos, hidantoína e carbamazepina);
- medicamentos para infecções (tais como griseofulvina, rifamicina);
- medicamentos para infecções virais (nevirapina, efavirenz, ritonavir, nelfinavir);
- preparações fitoterápicas contendo erva de São João (*Hipericum Perforatum*);
- algum medicamento contendo corticosteroides, succinilcolina, teofilinas ou troleandomicina.

Uso concomitante com alimentos e bebidas

Não há restrições quanto à ingestão de alimentos ou líquidos durante o tratamento com OVESTRION.

Contra-indicações e Precauções

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

Não use OVESTRION se você:

- tem ou teve câncer de mama ou se há suspeita de câncer de mama.
- tem ou se há suspeita de que você tem um tumor dependente de hormônio, tal como câncer da camada interna do útero.
- tem sangramento vaginal anormal, que não foi avaliado pelo seu médico.
- tem crescimento anormal da camada interna do útero (hiperplasia do endométrio).
- tem ou teve distúrbio da circulação, tal como coágulos de sangue (nas veias das pernas ou do pulmão).
- tem ou teve algum problema cardíaco, tal como angina do peito ou infarto do miocárdio,
- tem ou teve doença do fígado na qual os testes de função hepática ainda não voltaram aos valores normais.
- teve uma reação alérgica ao estriol, ou qualquer outro ingrediente da fórmula do OVESTRION.
- tem porfiria (um distúrbio hereditário ou adquirido na produção de pigmento do sangue).

Precauções

Assim como é benéfico, o tratamento de reposição hormonal (TRH) apresenta alguns riscos que você precisa considerar quando decidir se deseja iniciar ou continuar a fazer o tratamento de reposição hormonal.

Avaliação médica periódica

Antes de iniciar o tratamento de reposição hormonal, o seu médico deverá fazer perguntas sobre sua história médica e de seus familiares. Seu médico poderá decidir examinar suas mamas e abdome e fazer um exame interno. Você será orientada a fazer exames médicos periódicos, especialmente exame das mamas.

Uma vez que você iniciou o TRH, você deve consultar o seu médico para avaliações periódicas (pelo menos uma vez por ano). Nessas avaliações seu médico poderá discutir com você os benefícios e riscos de continuar o TRH.

Se determinadas condições se aplicarem ao seu caso, será submetida a um controle mais rigoroso por parte do seu médico. Informe ao seu médico se tem ou teve alguma das seguintes condições, ou se alguma dessas condições apresentou piora durante a gravidez, ou com uso prévio de hormônios:

- fibrose uterina
- endometriose.
- coágulos nos vasos sanguíneos (trombose, trombose venosa profunda, embolia pulmonar) ou apresenta um risco aumentado de apresentá-los.

- se alguém de sua família apresentou câncer dependente de estrogênio (tal como uma parente próxima que apresentou câncer de mama)
- pressão arterial elevada.
- doença cardíaca.
- doenças do fígado.
- doenças dos rins.
- diabetes.
- pedras na vesícula.
- enxaqueca ou dores de cabeça intensas.
- lupus eritematoso sistêmico.
- hiperplasia do endométrio.
- epilepsia.
- asma.
- otosclerose (surdez hereditária).

Informe ao seu médico se você notar qualquer alteração na sua condição física durante o uso de OVESTRION.

O tratamento de reposição hormonal algumas vezes pode causar retenção de líquidos. Se você tiver uma infecção vaginal o seu médico poderá recomendar o uso de um medicamento para tratar a infecção.

Motivos para interromper imediatamente o uso de OVESTRION:

- icterícia (sua pele se torna amarelada) ou redução da função hepática;
- aumento repentino da pressão arterial;
- enxaqueca ou dor de cabeça grave pela primeira vez;
- gravidez.

Efeitos sobre o seu risco de desenvolver câncer

Câncer de endométrio

Toda mulher apresenta um pequeno risco de apresentar câncer de endométrio (câncer da camada interna do útero), independentemente de fazer ou não o tratamento de reposição hormonal. Um estudo epidemiológico mostrou que o tratamento prolongado com baixas doses de comprimidos de OVESTRION, mas não com creme ou cápsulas vaginais, pode aumentar o risco de câncer de endométrio. O risco aumentou com a duração do tratamento e desapareceu dentro de um ano após a interrupção do tratamento. Os cânceres encontrados em mulheres que utilizaram estriol apresentaram menor probabilidade de se espalhar do que em mulheres que não usaram estriol.

Para impedir a estimulação do endométrio a dose máxima não deve ser ultrapassada, nem deve ser usada por tempo maior do que algumas semanas.

Podem ocorrer sangramentos vaginais por privação hormonal ou pequenas perdas de sangue (*spotting*), durante os primeiros meses de TRH.

Entretanto, se o sangramento ou as pequenas perdas sanguíneas:

- durarem mais do que alguns poucos meses,
- iniciarem depois que você tiver feito o tratamento por algum tempo,
- continuarem mesmo depois que você interrompeu o tratamento de reposição hormonal.

Consulte o seu médico para determinar se esses sinais requerem avaliação adicional.

Câncer de mama

Mulheres que têm ou tiveram câncer de mama, não devem receber tratamento de reposição hormonal. A administração de tratamento de reposição hormonal com estrogênio ou com estrogênio combinado com progestagênio durante vários anos aumenta discretamente o risco de câncer de mama. O risco aumenta com a duração do tratamento de reposição hormonal e retorna ao normal dentro de cerca de cinco

anos após a sua interrupção. Mulheres que recebem tratamento de reposição hormonal combinado apresentam um risco discretamente maior de desenvolver câncer de mama do que as que recebem tratamento de reposição hormonal apenas com estrogênio.

Não se sabe se OVESTRION é associado com o mesmo risco mais elevado de câncer de mama que outros tratamentos de reposição hormonal. No entanto, se você estiver preocupada sobre o risco de câncer de mama, consulte o seu médico para discutir com ele o risco comparado aos benefícios do tratamento.

Assegure-se de se submeter à avaliação médica das mamas com relação a qualquer alteração, tal como depressão na pele, alterações no mamilo ou qualquer nodulação que você perceba.

Câncer de ovário

O câncer de ovário é muito raro, mas é uma condição grave. Ele pode ser difícil de ser diagnosticado, porque em geral não há sinais evidentes da doença.

Alguns estudos indicaram que a administração de tratamento de reposição apenas com estrogênio por mais de 5 anos pode aumentar o risco de câncer de ovário. Não se sabe se outros tipos de tratamento de reposição hormonal ou OVESTRION aumentam o risco da mesma maneira.

Efeitos sobre o coração e a circulação

Doença cardíaca

O tratamento de reposição hormonal não é recomendado para mulheres que apresentam ou apresentaram recentemente alguma doença cardíaca. Se você tem ou teve alguma doença cardíaca, informe ao seu médico para que ele verifique se você pode ou não receber tratamento de reposição hormonal.

O tratamento de reposição hormonal não ajuda a impedir as doenças cardíacas.

Estudos com um tipo de tratamento de reposição hormonal (contendo estrogênio conjugado mais o progestagênio AMP) mostraram que as mulheres podem ficar discretamente mais propensas a adquirir uma doença cardíaca durante o primeiro ano de tratamento. Para outros tipos de tratamento de reposição hormonal, o risco parece ser semelhante, embora isto não esteja ainda confirmado.

Se você apresentar sintomas que possam indicar que você tem uma doença cardíaca (tal como dor no peito que se irradia para o braço ou pescoço) consulte o seu médico imediatamente. Não tome o medicamento até que seu médico autorize.

Acidente vascular cerebral (derrame cerebral)

Pesquisa recente com um tipo de tratamento de reposição hormonal (contendo estrogênio conjugado mais o progestagênio AMP) mostrou um discreto aumento no risco de derrame cerebral.

A observação de mulheres na faixa dos 50 anos que não receberam tratamento de reposição hormonal, em média, durante um período de mais de 5 anos, mostra que 3 em 1000 poderão apresentar derrame cerebral. Para mulheres na faixa de 50 anos que recebem tratamento de reposição hormonal a proporção será de 4 em 1000.

A observação de mulheres na faixa dos 60 anos que não receberam tratamento de reposição hormonal, em média, durante um período de mais de 5 anos, mostra que 11 em 1000 poderão apresentar derrame cerebral. Para mulheres na faixa de 60 anos que recebem tratamento de reposição hormonal a proporção será de 15 em 1000.

Não se sabe ainda se outros tipos de tratamento de reposição hormonal aumentam o risco da mesma maneira.

Se você apresentar sintomas que possam indicar um derrame cerebral (tais como dores de cabeça do tipo enxaqueca não explicáveis, com ou sem alterações da visão) consulte o seu médico imediatamente. Não tome o medicamento até que seu médico autorize.

Coágulos

O tratamento de reposição hormonal pode aumentar o risco de coágulos de sangue nas veias (também chamados de trombose venosa profunda, ou TVP), especialmente durante o primeiro ano de tratamento. Não se sabe se OVESTRION aumenta o risco da mesma maneira.

Esses coágulos nem sempre são graves, mas se algum deles se deslocar para os pulmões pode causar dor no peito, falta de ar, colapso e mesmo levar à morte. Esta condição é chamada embolia pulmonar, ou EP.

A TVP e EP são exemplos de uma condição chamada tromboembolismo venoso ou TEV.

Você está mais propensa a apresentar um coágulo:

- se for gravemente obesa.
- se teve um coágulo anteriormente.
- se qualquer pessoa de sua família teve coágulos.
- se teve um ou mais abortos.
- se tem algum problema de coagulação do sangue que precise de tratamento com um medicamento como a varfarina.
- se não estiver se locomovendo por tempo prolongado por causa de uma cirurgia, traumatismo ou doença.
- se você apresenta uma condição rara chamada lupus eritematoso sistêmico.

Se alguma dessas condições se aplicar ao seu caso, consulte o seu médico para verificar se você deve receber tratamento de reposição hormonal.

A observação de mulheres na faixa dos 50 anos que não receberam tratamento de reposição hormonal, em média, durante um período de mais de 5 anos, mostra que 3 em 1000 poderão apresentar coágulos de sangue. Para mulheres na faixa de 50 anos que recebem tratamento de reposição hormonal a proporção será de 7 em 1000.

A observação de mulheres na faixa dos 60 anos que não receberam tratamento de reposição hormonal, em média, durante um período de mais de 5 anos, mostra que 8 em 1000 poderão apresentar coágulos de sangue. Para mulheres na faixa de 60 anos que recebem tratamento de reposição hormonal a proporção será de 17 em 1000.

Se você apresentar sintomas que possam indicar que você desenvolveu um coágulo (tal como inchaço doloroso da perna, dor súbita no peito, e/ou dificuldade para respirar) consulte o seu médico imediatamente. Não tome o medicamento até que seu médico autorize.

Se você for se submeter a uma cirurgia, informe ao seu médico sobre ela. Você poderá precisar interromper o tratamento de reposição hormonal cerca de 4 a 6 semanas antes da cirurgia, para reduzir o risco de desenvolver coágulos sanguíneos. Seu médico a orientará sobre quando você pode reiniciar o tratamento de reposição hormonal novamente.

Informação importante sobre alguns dos ingredientes da fórmula de OVESTRION

OVESTRION creme contém álcool cetílico e álcool estearílico, que podem causar reações cutâneas locais (por ex. dermatite de contato).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

OVESTRION não apresenta ou apresenta influência desprezível sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas.

Superdose

Se você utilizou OVESTRION em dose maior do que deveria, informe ao seu médico ou ao farmacêutico. Se uma pessoa ingerir o creme, não é caso de grande preocupação. Entretanto, você deve consultar um médico. Os sintomas podem incluir náuseas e vômitos e, em mulheres, pode ocorrer sangramento vaginal depois de alguns dias.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

Informação Técnica

Características

Propriedades farmacodinâmicas

OVESTRION pertence ao grupo farmacoterapêutico de estrogênios semissintéticos e naturais e apresenta como princípio ativo o estriol, hormônio natural feminino (código ATC: G03CA04). Diferentemente de outros estrogênios, o estriol apresenta ação de curta duração, uma vez que apresenta apenas um curto tempo de retenção nos núcleos das células endometriais.

É usado para repor a perda da produção de estrogênio em mulheres menopausadas e alivia os sintomas da menopausa. O estriol é particularmente eficaz no tratamento dos sintomas geniturinários. No caso de atrofia vaginal, o estriol induz a normalização do epitélio vaginal e ajuda a restauração da microflora normal e do pH fisiológico da vagina. Como resultado, o estriol aumenta a resistência das células epiteliais vaginais à infecção e inflamação, diminuindo as queixas vaginais como dispareunia, secura, prurido, infecções vaginais e urinárias, queixas relacionadas à micção e incontinência urinária moderada.

Informações do estudo clínico

- O alívio dos sintomas da menopausa foi atingido durante as primeiras semanas de tratamento.
- Sangramento vaginal após o tratamento com OVESTRION foi apenas raramente relatado.

Propriedades farmacocinéticas

A administração intravaginal do estriol proporciona concentração ótima no local de ação. O estriol é também absorvido pela circulação sistêmica, conforme demonstrado pelo aumento nítido nos níveis plasmáticos de estriol não conjugado. Os níveis plasmáticos máximos são atingidos de 1 a 2 horas após a aplicação. Após aplicação vaginal de 0,5 mg de estriol, os valores da C_{max} , C_{min} e $C_{média}$ são aproximadamente de 100 pg/mL, 25 pg/mL e 70 pg/mL, respectivamente. Três semanas após a administração de 0,5 mg de estriol vaginal, a $C_{média}$ diminuiu para 40 pg/mL. Quase a totalidade de estriol (90%) se liga à albumina plasmática e, ao contrário dos outros estrogênios, não apresenta ligação à globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG). O metabolismo do estriol consiste principalmente na conjugação e na desconjugação na circulação entero-hepática. O estriol, sendo um produto metabólico final, é excretado, principalmente, na urina sob a forma conjugada e apenas pequena fração ($\pm 2\%$) é excretada pelas fezes sob a forma não conjugada.

Indicações

- 1) Tratamento de reposição hormonal (TRH) para o tratamento da atrofia do trato geniturinário relacionada à deficiência estrogênica.
- 2) Tratamentos pré e pós-operatórios em mulheres na pós-menopausa submetidas à cirurgia vaginal.
- 3) Auxiliar diagnóstico em caso de esfregaço cervical atrófico duvidoso.

Contra-indicações

- Diagnóstico atual, história anterior ou caso suspeito de câncer de mama;
- suspeita ou casos confirmados de tumores malignos estrogênio-dependentes (ex. câncer endometrial);
- sangramento vaginal sem diagnóstico;
- hiperplasia endometrial não tratada;
- tromboembolismo venoso atual ou idiopático prévio (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- doença tromboembólica arterial recente ou ativa (ex. angina, infarto do miocárdio);
- doença hepática aguda, ou história de doença hepática enquanto os testes de função hepática não retornarem aos níveis normais;
- hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula;
- porfiria.

Precauções e Advertências

Para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a TRH deve ser iniciada somente para os sintomas que afetam adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios deve ser realizada pelo menos anualmente e a TRH deve ser continuada enquanto os benefícios suplantarem os riscos.

Exame médico/ acompanhamento

- Antes de iniciar ou reiniciar a TRH, deve ser realizada uma anamnese completa incluindo antecedentes pessoais e familiares da paciente. O exame físico (incluindo exame pélvico e das mamas) deve ser guiado por esta anamnese e pelas contra-indicações e advertências quanto ao uso. Durante o tratamento são recomendadas avaliações periódicas em frequência e natureza adaptadas individualmente. As mulheres devem ser orientadas sobre as alterações em suas mamas que devem ser relatadas ao seu médico (ver “Câncer de mama”). Investigações, incluindo mamografia, devem ser realizadas de acordo com as práticas de verificação atualmente aceitas, modificadas para as necessidades clínicas individuais.

Condições que necessitam de monitoramento

Caso qualquer das condições mencionadas abaixo tenha ocorrido anteriormente, esteja presente e/ou tenha sido agravada durante a gravidez ou tratamento prévio com hormônios, a paciente deve ser cuidadosamente monitorada. Deve-se levar em consideração que estas condições podem ocorrer ou serem agravadas durante o tratamento com OVESTRION, em particular:

- Leiomioma (fibroma uterino) ou endometriose;
- História de, ou fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (ver Tromboembolismo venoso);
- Fatores de risco para tumores estrogênio-dependentes, ex. 1º grau de hereditariedade para câncer de mama;
- Hipertensão;
- Distúrbios hepáticos (ex. adenoma hepático);
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular;
- Colelitíase;
- Enxaqueca ou cefaleia (grave);
- Lúpus eritematoso sistêmico;
- História de hiperplasia endometrial (ver abaixo);
- Epilepsia;
- Asma.
- Otosclerose

Razões para interrupção imediata do tratamento

O tratamento deve ser descontinuado no caso de descoberta de alguma contraindicação e nas seguintes condições:

- Icterícia ou deterioração da função hepática;
- Aumento significativo da pressão arterial;
- Primeiro episódio de cefaleia do tipo enxaqueca;
- Gravidez.

Hiperplasia endometrial

- Para impedir a estimulação endometrial, a dose diária não deverá exceder uma aplicação (1,0 mg de estriol) e nem deverá ser empregada por mais de algumas semanas. Um estudo epidemiológico mostrou que o tratamento prolongado com baixas doses de estriol por via oral, mas não o estriol por via vaginal, pode aumentar o risco para câncer do endométrio. O risco aumentou com a duração do tratamento e desapareceu após um ano de sua interrupção. O risco aumentado está relacionado

principalmente a tumores menos invasivos e altamente diferenciados. Sangramento vaginal durante o tratamento deve ser sempre investigado. As pacientes devem ser orientadas a contatar o seu médico se ocorrerem sangramentos vaginais.

Câncer de mama

- A TRH pode aumentar a densidade mamográfica. Isto pode complicar a detecção do câncer de mama. Estudos clínicos relataram que a probabilidade de desenvolvimento de densidade mamográfica aumentada foi mais baixa em pacientes tratadas com estriol do que em pacientes tratadas com outros estrogênios.

- Um estudo randomizado controlado com placebo, o estudo *Women's Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o Estudo *Million Women (MWS)*, relataram um risco aumentado de câncer de mama em mulheres usando estrogênios, combinações estrogênio-progestagênio ou tibolona para TRH por diversos anos (ver "Reações adversas"). Para toda TRH, um risco excessivo torna-se aparente dentro de poucos anos de uso e aumenta com a duração da administração, mas retorna aos níveis basais dentro de poucos anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento.

- No estudo *MWS*, o risco relativo de câncer de mama com estrogênios equinos conjugados (EEC) ou estradiol (E2) foi maior quando um progestagênio foi adicionado, sequencial ou continuamente, independentemente do tipo de progestagênio. Não houve evidências de diferença no risco entre as diferentes vias de administração.

- No estudo *WHI*, o uso contínuo do produto contendo estrogênio equino combinado e acetato de medroxiprogesterona (EEC + AMP) foi associado com cânceres de mama ligeiramente maiores em tamanho e que apresentaram metástase nos gânglios linfáticos locais com maior frequência em comparação ao placebo.

- É desconhecido se o OVESTRION apresenta o mesmo risco. Em um estudo recente de controle de casos, baseado na população, em 3345 mulheres com câncer de mama invasivo e 3454 controles, o estriol, diferentemente dos outros estrogênios, não foi associado com risco aumentado de câncer de mama.

Contudo, as implicações clínicas desses achados são desconhecidas até agora. Portanto, é importante que o risco de diagnosticar o câncer de mama seja discutido com a paciente e pesado contra os benefícios conhecidos da TRH.

Tromboembolismo venoso

- A TRH está associada com risco relativo aumentado de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TVP), como trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Um estudo controlado randomizado e estudos epidemiológicos encontraram um risco 2 a 3 vezes aumentado em usuárias em comparação com não usuárias. Para as não usuárias, estima-se que o número de casos de TVP que ocorrerão em um período de cinco anos será de aproximadamente 3 em 1000 mulheres com idade entre 50-59 anos e de 8 em 1000 mulheres com idade entre 60-69 anos. Estima-se que em mulheres saudáveis que utilizaram a TRH durante 5 anos, o número de casos adicionais de TVP que ocorrerão durante um período de 5 anos será entre 2 e 6 (melhor estimativa = 4) em 1000 mulheres com idade entre 50-59 anos e entre 5 e 15 (melhor estimativa = 9) em 1000 mulheres com idade entre 60-69 anos. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano da TRH do que mais tarde. Estes estudos não incluíram o OVESTRION e, na ausência de dados, é desconhecido se este apresenta o mesmo risco.

- Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TVP incluem antecedentes pessoais ou familiares, obesidade grave (índice de massa corpórea > 30 kg/m²) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Não existe consenso sobre o papel das veias varicosas no TVP.

- Pacientes com história de TVP recorrente ou estados trombofílicos apresentam risco aumentado para TVP. A TRH pode ser aditiva para esse risco. Antecedentes pessoais ou familiares de tromboembolismo ou aborto espontâneo recorrente devem ser

investigados a fim de excluir uma predisposição trombofílica. Até que uma avaliação minuciosa dos fatores trombofílicos seja realizada ou que o tratamento com anticoagulante seja iniciado, o uso da TRH nessas pacientes deve ser visto como contraindicado. Mulheres que já estão em tratamento com anticoagulante requerem consideração cuidadosa da relação risco-benefício do uso da TRH.

- O risco de TVP pode ser temporariamente aumentado no caso de imobilização prolongada, trauma ou grande cirurgia. Como em todos os casos pós-cirúrgicos, atenção meticulosa deve ser dada às medidas profiláticas para prevenir o TVP pós-operatório. Quando é provável que uma imobilização prolongada ocorra após uma cirurgia eletiva, particularmente cirurgia abdominal ou cirurgia ortopédica dos membros inferiores, deve-se considerar a interrupção temporária da TRH de quatro a seis semanas antes, se possível. Caso OVESTRION seja usado para a indicação “tratamentos pré e pós-operatórios...” deve-se considerar um tratamento profilático contra a trombose.

- Caso ocorra o desenvolvimento de TVP após o início do tratamento com OVESTRION, o medicamento deve ser descontinuado. As pacientes devem ser aconselhadas a contatar o seu médico imediatamente caso percebam sintomas tromboembólicos potenciais (ex. edema doloroso de uma perna, dor torácica repentina, dispneia).

Doença arterial coronariana (DAC)

Não existem evidências em estudos controlados randomizados de benefícios cardiovasculares com o uso contínuo combinado de estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona (AMP). Dois grandes estudos clínicos (*WHI* e *HERS*, isto é, Estudo Coração e Reposição Estrogênio/progestagênio) demonstraram um possível aumento no risco de morbidade cardiovascular no primeiro ano de uso e nenhum benefício global. Para os demais produtos de TRH existem apenas dados limitados de estudos controlados randomizados, investigando os efeitos na morbidade e mortalidade cardiovascular. Portanto, é incerto se esses achados também se estendem aos demais produtos de TRH.

Acidente vascular cerebral

Um grande estudo clínico randomizado (estudo-*WHI*) encontrou, como resultado secundário, um risco aumentado de AVC isquêmico em mulheres saudáveis durante o tratamento contínuo com estrogênios conjugados e AMP combinados. Para mulheres que não estão usando TRH, estima-se que o número de casos de AVC que ocorrerão num período de 5 anos é de aproximadamente 3 em 1000 mulheres com idade entre 50 e 59 anos e 11 em 1000 mulheres com idade entre 60 e 69 anos. Estima-se que para mulheres que usam estrogênios conjugados e AMP durante 5 anos, o número de casos adicionais será entre 0 e 3 (melhor estimativa = 1) em 1000 mulheres com idade entre 50-59 anos e entre 1 e 9 (melhor estimativa = 4) em 1000 mulheres com idade entre 60-69 anos. É desconhecido se o risco aumentado é estendido aos demais produtos de TRH.

Câncer de ovário

- O uso prolongado (no mínimo 5 a 10 anos) de medicamentos para TRH contendo apenas estrogênio em mulheres histerectomizadas foi associado a um risco aumentado de câncer de ovário em alguns estudos epidemiológicos. É incerto se o uso prolongado de TRH combinado ou de estrogênios de baixa potência (como o OVESTRION) confere um risco diferente daquele dos medicamentos contendo apenas estrogênio.

Outras condições

- Os estrogênios podem causar retenção hídrica, portanto, pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas. Pacientes com insuficiência

renal terminal devem ser minuciosamente observadas, uma vez que é esperado que o nível de componentes ativos circulantes de OVESTRION seja aumentado.

- O estriol é um inibidor fraco de gonadotrofinas e não apresenta outros efeitos significativos sobre o sistema endócrino.
- Não existe evidência conclusiva para a melhora da função cognitiva. Existem algumas evidências do estudo *WHI* de risco aumentado de provável demência em mulheres que iniciaram o uso contínuo combinado de EEC e AMP após os 65 anos de idade. É desconhecido se estes achados se aplicam a mulheres pós-menopausadas mais jovens ou a outros produtos de TRH.
- OVESTRION creme contém álcool cetílico e álcool estearílico. Estes podem causar reações cutâneas locais (por ex., dermatite de contato).

Gravidez e lactação

OVESTRION não é indicado durante a gravidez. Caso ocorra gravidez durante o tratamento com OVESTRION, o uso deve ser interrompido imediatamente. Os resultados dos estudos epidemiológicos relevantes mais atuais em relação à exposição fetal inadvertida aos estrogênios não indicaram efeitos teratogênicos ou fetotóxicos.

OVESTRION não é indicado durante a lactação. O estriol é excretado no leite materno e pode diminuir a sua produção.

Interações medicamentosas

Na prática clínica, não foi relatado nenhum exemplo de interação entre OVESTRION e outros medicamentos, mas embora os dados sejam limitados, elas podem ocorrer. Foram descritas as seguintes interações com o uso de contraceptivos orais que também podem ser relevantes para o OVESTRION: o metabolismo dos estrogênios pode ser aumentado pelo uso concomitante de substâncias que induzem as enzimas que metabolizam fármacos, especificamente enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (ex. hidantoínas, barbituratos, carbamazepina) e anti-infecciosos (ex. griseofulvina, rifamicina e os agentes antivirais nevirapina e efavirenz) e preparações fitoterápicas contendo erva de São João (*Hypericum Perforatum*).

Ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como fortes inibidores, ao contrário, apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteroides. Clinicamente, o metabolismo aumentado dos estrogênios pode levar a diminuição da eficácia de OVESTRION e a alterações no padrão de sangramento uterino.

O estriol pode, possivelmente, aumentar os efeitos farmacológicos dos corticosteroides, succinilcolina, teofilinas e troleandromicina.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Até onde é conhecido, OVESTRION não apresenta efeito sobre o estado de alerta e a concentração.

Reações adversas

Os dados da literatura e da farmacovigilância relatam as seguintes reações adversas:

Classe de órgão e sistema	Reações adversas(*)
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Irritação e prurido no local de aplicação
Distúrbios do sistema reprodutor e mamas	Dor e desconforto mamário

(*) MedDRA versão 9.1.

Essas reações adversas são normalmente transitórias, mas também podem indicar doses elevadas.

Outras reações adversas associadas ao tratamento com estrogênio - progestagênio foram relatadas. Na ausência de dados não se sabe se OVESTRION é diferente em relação a essas reações. São elas:

- Neoplasias estrogênio-dependentes malignas e benignas, como câncer de endométrio e de mama [para maiores informações ver “Contra-indicações” e “Precauções e Advertências”].
- Tromboembolismo venoso, isto é, trombose venosa profunda pélvica ou nos membros inferiores e embolia pulmonar, é mais frequente entre usuárias de TRH do que entre não usuárias. Na ausência de dados não se sabe se OVESTRION é diferente neste aspecto [para maiores informações ver “Contra-indicações” e “Precauções e Advertências”].
- Infarto do miocárdio e AVC.
- Doença na vesícula biliar.
- Distúrbios na pele e no tecido subcutâneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Provável demência (ver “Precauções e Advertências”).

Câncer de mama

De acordo com evidências de um grande número de estudos epidemiológicos e um estudo randomizado controlado com placebo, o *Women’s Health Initiative (WHI)*, o risco global de câncer de mama aumenta com o aumento da duração do uso de TRH em usuárias atuais ou recentes de TRH.

Para a TRH apenas com estrogênio, as estimativas do risco relativo (RR) de uma reanálise dos dados originais de 51 estudos epidemiológicos (na qual >80% do uso de TRH foi de TRH apenas com estrogênio) e do estudo epidemiológico *Million Women Study (MWS)* são semelhantes, ou seja, 1,35 (IC 95% - 1,49) e 1,30 (IC 95% - 1,40) respectivamente.

Para a TRH combinada de estrogênio - progestagênio, vários estudos epidemiológicos relataram um risco global maior de câncer de mama do que com estrogênios isoladamente.

O estudo *MWS* relatou que, em comparação com mulheres que nunca utilizaram TRH, o uso de vários tipos de TRH combinado de estrogênio – progestagênio, foi associado com um risco maior de câncer de mama (RR = 2,00, IC 95%: 1,88 – 2,12) do que o uso de estrogênio isoladamente (RR = 1,30, IC 95%: 1,21 – 1,40) ou uso de tibolona (RR = 1,45; IC 95% 1,25 – 1,68).

O estudo *WHI* relatou um risco estimado de 1,24 (IC 95% 1,01 – 1,54) após 5,6 anos de uso de TRH combinado de estrogênio – progestagênio (EEC + AMP) em todas as usuárias em comparação com placebo.

Os riscos absolutos calculados a partir dos estudos *MWS* e *WHI* são apresentados a seguir:

O estudo *MWS* estimou, a partir da incidência média conhecida de câncer de mama em países desenvolvidos, que:

- Para mulheres que não estão usando TRH, espera-se que cerca de 32 em cada 1000 apresentem câncer de mama diagnosticado entre as idades de 50 e 64 anos.
- Para 1000 usuárias atuais ou recentes de TRH, o número de casos adicionais durante o período correspondente será:
 - Para usuárias de tratamento de reposição apenas com estrogênio:
 - entre 0 e 3 (melhor estimativa = 1,5) para 5 anos de uso;
 - entre 3 e 7 (melhor estimativa = 5) para 10 anos de uso.
 - Para usuárias de TRH combinada de estrogênio + progestagênio:
 - entre 5 e 7 (melhor estimativa = 6) para 5 anos de uso;
 - entre 18 e 20 (melhor estimativa = 19) para 10 anos de uso.

O estudo *WHI* estimou que após 5,6 anos de acompanhamento de mulheres entre 50 e 79 anos de idade, os 8 casos adicionais de câncer de mama invasivo deveriam ser

devidos à TRH combinada de estrogênio – progestagênio (EEC + AMP) por 10.000 mulheres-anos.

De acordo com os cálculos a partir dos dados do estudo estima-se que:

- Para 1000 mulheres no grupo tratado com placebo, cerca de 16 casos de câncer de mama invasivo seriam diagnosticados em 5 anos.
- Para 1000 mulheres que usaram TRH combinado de estrogênio – progestagênio (EEC + AMP), o número de casos adicionais seria de 0 a 9 (melhor estimativa = 4) para 5 anos de uso.

O número de casos adicionais de câncer de mama em mulheres que usam TRH é independente da idade de início de uso (entre as idades de 45 a 65 anos) (ver “Precauções e Advertências”).

Posologia

- Uma aplicação de OVESTRION creme corresponde ao uso do aplicador cheio até a marca em anel, que contém 1,0 grama de creme contendo 1,0 mg de estriol.

- 1) Tratamento da atrofia do trato geniturinário: 1 aplicação por dia durante as primeiras semanas, seguida de redução gradual de acordo com o alívio dos sintomas, até atingir a dose de manutenção (por exemplo, 1 aplicação 2 vezes por semana);
- 2) Tratamentos pré e pós-operatórios em mulheres na pós-menopausa submetidas à cirurgia vaginal: 1 aplicação por dia nas 2 semanas antes da cirurgia e 1 aplicação 2 vezes por semana durante as 2 semanas após a cirurgia.
- 3) Auxiliar diagnóstico em caso de esfregaço cervical atrófico duvidoso: 1 aplicação em dias alternados, 1 semana antes da coleta do próximo esfregaço.

Procedimento caso a paciente esqueça de usar OVESTRION

Uma dose esquecida deve ser administrada assim que lembrada, desde que não seja no mesmo dia da próxima dose. Neste caso, a dose esquecida não deve ser aplicada e o esquema habitual de administração deve ser continuado.

Nunca administrar duas doses no mesmo dia.

Para o início e manutenção do tratamento dos sintomas da pós-menopausa, usar a menor dose eficaz pelo menor período de tempo (ver “Precauções e Advertências”).

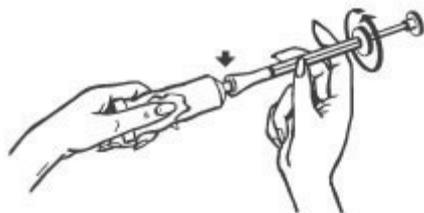
Mulheres que não estão em TRH ou que estão substituindo um produto contínuo combinado, podem iniciar o tratamento com OVESTRION em qualquer dia. Mulheres que estão substituindo um regime de TRH cíclico devem iniciar o tratamento com OVESTRION uma semana após completarem o ciclo.

Administração

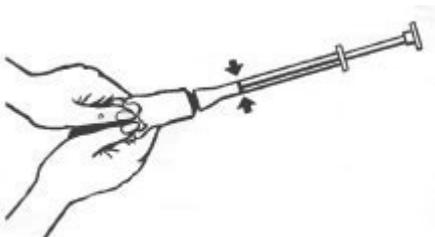
OVESTRION Creme deve ser administrado, por via intravaginal, à noite na hora de deitar, com auxílio do aplicador calibrado que acompanha a bisnaga (um aplicador contém aproximadamente 1,0 g de creme). O aplicador tem uma marca na parte superior (anel). O êmbolo não deve ser “puxado” além desta marca (anel).

Instruções de uso para a paciente

1. remover a tampa da bisnaga, virar a tampa ao contrário e encaixar no bocal da bisnaga para romper o lacre;
2. rosquear o bocal do aplicador na bisnaga. Não puxar o êmbolo;

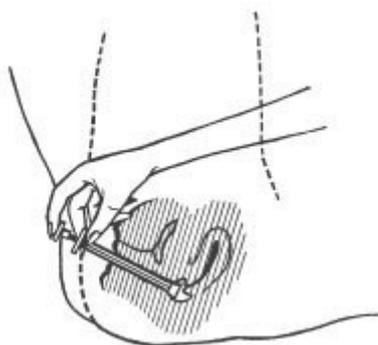


3 depois de rosquear, pressionar a bisnaga pela extremidade inferior para que o creme empurre o êmbolo até a marca vermelha (anel);



4. retirar o aplicador da bisnaga e tampá-la;

5. para aplicar o creme, deitar-se e introduzir profundamente o aplicador na vagina e empurrar o êmbolo vagarosamente até o fim.



Depois do uso, retirar o êmbolo totalmente do corpo do aplicador, lavando-o com água morna e sabão e enxaguando-o bem. Não usar detergente.

Não colocar o aplicador em água muito quente ou fervente.

Superdosagem

A toxicidade aguda de estriol em animais é muito baixa. É improvável a ocorrência de superdose de OVESTRION Creme após administração vaginal. No entanto, se houver ingestão de grandes quantidades, os possíveis sintomas são: náuseas, vômito e sangramento de privação em mulheres. Não existe antídoto específico. Se necessário, pode-se instituir tratamento sintomático.

Pacientes idosas

Não existe evidência conclusiva sobre a melhora da função cognitiva com o uso do tratamento de reposição hormonal. Existem algumas evidências do estudo *WHI* de que há risco aumentado de provável demência em mulheres que iniciaram o uso contínuo combinado de EEC e AMP após os 65 anos de idade.

Considerando os resultados de estudos mostrando que o tratamento de reposição hormonal combinado está associado ao risco relativo aumentado de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda ou embolia pulmonar), possível risco aumentado de morbidade cardiovascular no primeiro ano de uso sem benefício global, e, risco aumentado de acidente vascular cerebral, e, que não se sabe se esses riscos aumentados também se estendem a outros tratamentos de reposição hormonal, recomenda-se a avaliação individual das pacientes com idade ≥ 65 anos antes de recomendar o uso de OVESTRION em pacientes idosas (ver “Precauções e Advertências” e “Reações adversas”). O uso prolongado (pelo menos 5 a 10 anos) de tratamento de reposição hormonal com estrogênios isoladamente em mulheres histerectomizadas foi associado com risco aumentado de câncer de ovário, mas não se sabe se isso ocorre para produtos com estrogênios de baixa potência como é o caso de OVESTRION.

MS 1.0171.0030

Farm. Resp.: José Luis Moretti Farah – CRF-SP nº 16.509

RA 1740 OS S4 (ref 4.2)
RA 1740 OS P5 (ref 4.2)
ovestriocr31/abr/10

Fabricado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua João Alfredo, 353 - São Paulo - SP
CNPJ 03.560.974/0001-18 - Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Logo da Central de Relacionamento com o Cliente Schering-Plough
0800-7042590
centralderelacionamento@spcorp.com

Logo Material Reciclável

® = Marca registrada.

O número do lote, a data de fabricação e o prazo de validade encontram-se na embalagem externa deste produto.