

Ovestrion® (estriol)

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimidos Simples

1 mg e 2 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

OVESTRION®

estriol

APRESENTAÇÕES

OVESTRION® comprimidos de

- 1 mg em embalagem com 30 comprimidos.

- 2 mg em embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

OVESTRION® 1 mg:

Cada comprimido contém 1 mg de estriol.

Excipientes: amido, estearato de magnésio, amilopectina e lactose monoidratada.

OVESTRION® 2 mg:

Cada comprimido contém 2 mg de estriol.

Excipientes: amido, estearato de magnésio, povidona, dióxido de silício e lactose monoidratada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Terapia de Reposição Hormonal (TRH) para sintomas de deficiência estrogênica em mulheres pós-menopausadas.
- Tratamento pré e pós-operatório em mulheres na pós-menopausa submetidas à cirurgia vaginal.
- Auxiliar diagnóstico em caso de esfregaço cervical atrófico duvidoso.
- Infertilidade devida à hostilidade cervical.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Atrofia do trato urogenital inferior associada à deficiência de estrógeno

Foram realizados diversos estudos com o intuito de avaliar a eficácia de OVESTRION® Comprimidos sobre os sintomas vaginais (Tzingounis, 1980; Molander, 1990; Milsom, 1991; Kirkengen, 1992; Van der Linden, 1993). Esses estudos mostram restauração da flora vaginal normal, aumento no índice cariopínótico e desaparecimento ou alívio dos sintomas de vaginite e/ou prurido na maioria das pacientes. Há evidências que o estriol melhorou o epitélio vaginal, ao passo que o efeito sobre o epitélio da uretra foi menos distinto (van der Linden, 1993).

Com relação ao efeito de estriol sobre infecções recorrentes do trato urinário inferior e da vagina, estudos relataram marcantes efeitos benéficos do estriol sobre a flora vaginal e a mucosa (Molander, 1990; Milsom, 1991; Kirkengen, 1992). Um estudo mostrou que estriol previne as infecções e os transtornos urogenitais, especialmente indicados por um aumento da presença de *Lactobacilli* (Milsom, 1991; Yoshimura, 2001) e uma diminuição na presença de bactérias fecais (Milsom, 1991). No entanto, um ensaio duplo-cego controlado por placebo em mulheres acima de 60 anos de idade (média: 73,2 anos, n=36) sofrendo de infecções recorrentes do trato urinário, não demonstrou efeito superior de estriol após 6 meses. Entretanto, tanto o estriol quanto placebo melhoraram os sintomas urinários (Cardozo, 1998).

Foi observada uma evidente melhora relacionada à dose das queixas vaginais quando se comparou doses de estriol que variaram de 2 a 8 mg/dia (Tzingounis, 1980). O efeito ideal das dosagens diárias de 4, 6 e 8 mg foi atingido já no primeiro mês de tratamento, ao passo que, na menor dosagem de 2 mg/dia, levou 2 meses para se alcançar o efeito ideal. Com relação à duração do efeito do estriol após a interrupção do tratamento (2 meses de estriol na dose de 2 mg/dia resultando em uma diminuição na atrofia urinária e vaginal), foi demonstrado que, após 30 dias, foi observado um retorno ao estado pré-tratamento (Restaino, 1981). Em outro estudo (Molander, 1990), foi demonstrado um efeito benéfico significativo após o tratamento com estriol (3 mg/dia por 4 semanas seguidos por 2 mg/dia por 6 semanas), mas todos os parâmetros – menos o pH vaginal – voltaram aos valores iniciais após o período de 10 semanas sem tratamento.

Referências bibliográficas:

Cardozo L, Bennes C, Abbott D. Low dose oestrogen prophylaxis for recurrent urinary tract infections in elderly women. Br J Obstet Gynaecol 1998, 105, 403-7

Kirkengen AL, Andersen P, Gjersoe E, Johannessen GR, Johnsen N, Bodd E. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:139-42.

Linden MCGJ van der, Gerretsen G, Brandhorst MS, Ooms ECM, Kremer CME, Doesburg WH. The effect of estriol on the cytology of urethra and vagina in postmenopausal women with genito-urinary symptoms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;51:29-33.

Milsom I, Nilsson LA, Brandberg A, Ekelund P, Mellström D, Eriksson O. Vaginal immunoglobulin a (IgA) levels in postmenopausal women: influence of oestriol therapy. *Maturitas* 1991;13:129-35.

Molander U, Milsom I, Ekelund P, Mellström D, Eriksson O. Effect of oral oestriol on vaginal flora and cytology and urogenital symptoms in the post-menopause. *Maturitas* 1990;12:113-20.

Restaino A, Causio F, Traficante A, Anastasio PS, Fanizza G, Mollica G, Selvaggi FP. La citologia urinaria e vaginale in postmenopausa. (Urinary and vaginal cytology in the postmenopause.) In: Società Italiana di ostetricia e ginecologia. 60-0 congresso nazionale della società Italiana di ostetricia e ginecologia, Bari, October 1980. Fidenza: Mattioli, 1981:1-5.

Tzingounis VA, Feridun Aksu M, Greenblatt RB. The significance of oestriol in the management of the postmenopause. *Acta Endocrinol* 1980;233(Suppl):45-50.

Yoshimura T, Okamura H. Short term oral estriol treatment restores normal premenopausal vaginal flora to elderly women. *Maturitas* 2001;39:253-7.

Terapia vaginal pré- e pós-operatória

Em dois estudos controlados sem tratamento, o objetivo principal foi estudar se OVESTRION® poderia fornecer uma melhor base para cirurgia vaginal em mulheres pós-menopáusicas. Embora não tenha sido realizada nenhuma análise estatística em nenhum desses estudos, os resultados demonstraram que a administração de OVESTRION® em mulheres pós-menopáusicas reduziu a porcentagem de complicações pós-operatórias e aceleraram a cicatrização das feridas. O epitélio estimulado da vagina, devido à administração de OVESTRION®, facilitou a operação ao permitir uma fácil dissecação da camada da parede vaginal (Gnafakis, 1973). Em comparação com o grupo sem tratamento, a hospitalização pós-operatória foi reduzida.

A mucosa vaginal atrófica é bem tratada com uma dose inicial de 4-8 mg/dia a fim de obter uma rápida melhora da vascularização vaginal, espessura da parede vaginal e processos inflamatórios. Foi demonstrado que, em várias semanas, pode ser alcançado um efeito ideal com 4-8 mg/dia (Tzingounis, 1980).

Referências bibliográficas:

Gnafakis N, Psychoyos B, Brakas G. Resultats de l'emploi de l'oestriol dans les plasties du vagin (a la postmenopause). (Results of the use of estriol in vaginal surgery (in the postmenopause).) *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1973;2:1019-28.

Tzingounis VA, Feridun Aksu M, Greenblatt RB. The significance of oestriol in the management of the postmenopause. *Acta Endocrinol* 1980;233(Suppl):45-50.*

Auxiliar diagnóstico em caso de um esfregaço cervical atrófico duvidoso

No estudo duplo-cego controlado por placebo de Vooijs (1992) envolvendo 500 mulheres pós-menopáusicas, foram administrados comprimidos de 4 mg de OVESTRION® ou placebo diariamente durante sete dias a 45 mulheres (9%) com um diagnóstico citológico de atrofia epitelial e atipia mínima a grave. No nono dia, foi examinado um esfregaço repetido. Após a medicação de estriol, os esfregaços atróficos anteriores mostraram uma maturação epitelial significativamente melhor, menos artefatos de secagem, menos citólise e menos mistura com células inflamatórias. Em 60% dos casos, a atipia anterior tinha desaparecido completamente ou mostrou-se ser apenas mínima. Para todos os parâmetros analisados, houve uma diferença significativa entre o tratamento com estriol e o com placebo. Uma dose de 4 mg/dia por sete dias mostrou ser eficaz para o diagnóstico preciso de esfregaço cervical duvidoso. Entretanto, em um estudo anterior, Vooijs (1987^a) recomendou o uso de OVESTRION® Comprimidos 3 mg por dia durante 7 dias antes de se repetir o esfregaço citológico no nono dia. Em geral, o tratamento com 2-4 mg por dia durante 7 dias induzirá maturação do epitélio cervical (Clocuh, 1980, Vooijs, 1987a, Vooijs, 1992).

Referências bibliográficas:

Clocuh YPA. Östrogengabe als hormonelle Aufhellung zur Abklärung atrophischer Zellabstriche. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1980;40:1121-9.

Vooijs GP. De advisering bij afwijkende bevindingen van cytologisch onderzoek van de cervix uteri. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987a;131:1662-3.

Vooijs GP. Frequency of cervical epithelial atypia in post-menopausal women before and after hormonal medication. In: Abstracts, 5th international congress on the menopause; Sorrento, April 1987. Carnforth: Parthenon publishing, 1987b:105.

Vooijs GP, Elten JMH van, Zeldenrust Versteeg EWD, Aspert van Erp van AJM. Cytologische diagnostiek bijepitheelatrofie. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 1992;105:31-3.

Sintomas climatéricos

Foi demonstrado que estriol oral é eficaz no tratamento de sintomas vasomotores e outros sintomas climatéricos. Em um esquema de doses diárias únicas de 2-8 mg, foi observado um forte efeito terapêutico no primeiro mês de tratamento, geralmente sem maior

melhora depois disso (Tzingounis, 1980). Em geral, uma redução gradual até uma dose de manutenção de 1 ou 2 mg diários previne a recorrência de sintomas (Lambillon, 1969; Perovic, 1975).

Referências bibliográficas:

Lambillon J. L'Aacifemine comparee a l'equigyne dans la therapeutique des troubles de la menopause. (Aacifemine compared with equigyne in the treatment of climacteric complaints.) Bull Soc R Belge Gynecol Obstet 1969;39:135-46.

Perovic D, Kopajtic B, Stankovic T. Treatment of climacteric complaints with oestriol. Arzneim Forsch 1975;25:962-4.

Tzingounis VA, Feridun Aksu M, Greenblatt RB. The significance of oestriol in the management of the postmenopause. Acta Endocrinol 1980;233(Suppl):45-50.

Infertilidade decorrente de hostilidade cervical

Em pacientes com infertilidade decorrente de hostilidade cervical, a terapia com estriol oral (0,25-8,0 mg) melhorou significativamente o muco cervical e a fertilidade (Rezai, 1979; Tzingounis, 1982; Schellen, 1963). Em vários meses, 19-40% das mulheres que eram formalmente inférteis devido à hostilidade cervical conceberam somente recebendo terapia com estriol (Rezai, 1979; Tzingounis, 1982; Schellen, 1963). Uma dose diária de 1-2 mg por dia nos dias 6-15 do ciclo será suficiente para a maioria dos pacientes, ao passo que, para alguns pacientes, uma dosagem baixa de 0,25 mg por dia já basta (Schellen, 1963). Outros pacientes podem precisar de doses maiores, mesmo até 8 mg/dia (Tzingounis, 1982). Em geral, essas doses maiores não afetarão negativamente a duração do ciclo (Tzingounis, 1982).

Referências bibliográficas:

Rezai P, Dmowski WP, Auletta F, Scommegna A. Effect of oral estriol on cervical secretions and on ovulatory response in infertile women. Fertil Steril 1979;31:627-33.

Schellen TCM. De behandelng met Ovestin (Organon) bij sterilitet. (The treatment with Ovestin -Organon- in sterility.) Bull Soc Roy Belge 1963;33:457-65.

Tzingounis V, Michalas S, Kaskerelis D. Effect of oestriol on cervical mucus. Clin Trials J 1982;19:38-44.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

OVESTRION® pertence ao grupo farmacoterapêutico de estrogênios semissintéticos e naturais e apresenta o hormônio natural feminino estriol (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 aliviar os sintomas da menopausa. O estriol é particularmente eficaz no tratamento de sintomas geniturinários. No caso de atrofia do trato geniturinário, o estriol induz a normalização do epitélio geniturinário e auxilia na restauração da microflora normal e do pH fisiológico da vagina. Como resultado, o estriol aumenta a resistência das células epiteliais geniturinárias à infecção e à 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 raramente relatado.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral, o estriol é rápida e quase completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Os níveis de pico plasmático do estriol não conjugado são atingidos dentro de 1 hora após a administração. Após administração oral de 8 mg de estriol, os valores da C_{max}, C_{min} e C_{média} são aproximadamente de 200 ng/mL, 20 ng/mL e 40 ng/mL, respectivamente.

Quase a totalidade de estriol (90%) se liga à albumina plasmática e, ao contrário dos outros estrogênios, dificilmente o estriol está ligado à globulina transportadora de hormônio sexual. O metabolismo do estriol consiste principalmente em conjugação e desconjugação na circulação entero-hepática. O estriol, sendo um produto metabólico final, é excretado principalmente na urina na forma conjugada e apenas uma pequena fração (± 2%) é excretada pelas fezes, principalmente como estriol não conjugado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com:

- 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
- Tromboembolia venosa atual ou prévia (trombose venosa profunda, embolia pulmonar)
- Distúrbios trombofílicos conhecidos (por exemplo: deficiência de proteína C, proteína S, ou de antitrombina, ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES")
- 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
- Problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose (ver item “COMPOSIÇÃO – Excipientes”)

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

Este medicamento é contraindicado para uso por grávidas.

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.

Este medicamento é contraindicado para uso durante a lactação.

O estriol é excretado no leite materno e pode diminuir a sua produção.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Para o tratamento dos sintomas pós-menopausais, o TRH deve ser iniciado 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 o TRH apenas deve ser continuado enquanto os benefícios suplantarem os riscos.

- Evidências sobre os riscos associados à TRH no tratamento da menopausa prematura são limitadas. Devido ao baixo índice de risco absoluto de mulheres jovens, no entanto, o equilíbrio entre os riscos e os benefícios para estas mulheres podem ser mais favoráveis do que em mulheres com idade avançada.

Exame médico/ acompanhamento

- Antes de iniciar ou reiniciar o 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 essa anamnese e pelas contraindicações e advertências quanto ao uso. Durante o tratamento são recomendadas avaliações periódicas em frequência e natureza adaptadas para cada mulher individualmente. As mulheres devem ser orientadas sobre as alterações em suas mamas que devem ser relatadas ao seu médico ou enfermeiro (ver item “Câncer de mama”). Investigações, incluindo ferramentas apropriadas de imagem por exemplo, 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 quaisquer das condições mencionadas abaixo tenham ocorrido anteriormente, estejam presente e/ou tenham sido agravadas durante a gravidez ou tratamento prévio com hormônios, a paciente deve ser cuidadosamente monitorada. Deve-se levar em consideração que essas condições podem recorrer ou ser agravadas durante o tratamento com OVESTRION®, em particular:

- Leiomioma (fibroma uterino) ou endometriose
- Fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (ver item “Tromboembolia venosa”)
- 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 item “Hiperplasia endometrial”)
- 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 e carcinoma

- Estudos clínicos mostraram que o uso de doses diárias divididas e o uso prolongado de altas doses de estriol (acima de 8 mg ao dia) podem causar a estimulação do endométrio. Além disso, um estudo epidemiológico mostrou que o tratamento prolongado com

baixas doses de estriol oral pode aumentar o risco de câncer endometrial. O risco aumentou com a duração do tratamento e desapareceu dentro de um ano após sua interrupção. O aumento do risco está relacionado principalmente a tumores menos invasivos e altamente diferenciados. Em mulheres com útero intacto, devem ser adotadas as seguintes precauções:

- A dose diária total deve ser tomada de uma só vez.
- A paciente deve ser orientada a contatar o seu médico no caso de ocorrência de sangramentos vaginais, que se ocorrer durante o tratamento, devem ser sempre investigados.
- Durante tratamento prolongado, o endométrio deve ser monitorado pelo menos anualmente. Alternativamente, pode ser adicionado um progestagênio, por pelo menos 12 a 14 dias de cada mês.

O aumento do risco de câncer de mama associado com o tratamento combinado estrogênio-progestagênio, deve ser considerado para tomar a decisão de monitorar o endométrio ou adicionar um progestagênio. Não há indicações de que o tratamento com estriol oral isoladamente aumente o risco de câncer de mama.

Câncer de mama

- O TRH pode aumentar a densidade mamográfica. Isso pode complicar a detecção radiológica do câncer de mama. Estudos clínicos relataram que a probabilidade de desenvolvimento de aumento da densidade mamográfica foi mais baixa em pacientes tratadas com estriol do que em pacientes tratadas com outros estrogênios.

- As evidências sugerem um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que utilizam TRH com estrogênio combinado com progestagênio e possivelmente também TRH com estrogênio, que é dependente da duração da TRH.

Terapia com estrogênio combinado com progestagênio:

- O estudo randomizado controlado com placebo Women's Health Initiative (WHI) e estudos epidemiológicos, são consistentes na busca de um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que utilizam TRH com estrogênio combinado com progestagênio em que se torna aparente após cerca de três anos (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS").

Terapia com estrogênio:

- O estudo WHI não encontrou nenhum aumento do risco de câncer de mama em mulheres histerectomizadas submetidas à TRH com estrogênios. Estudos observacionais relataram, principalmente, um pequeno aumento do risco de ter câncer de mama diagnosticado, que é substancialmente menor do que o encontrado em usuárias de TRH com estrogênio combinado com progestagênio (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS").

O risco excedente torna-se aparente dentro de poucos anos de uso, mas retorna aos níveis basais dentro de poucos (no máximo cinco) anos após a interrupção da terapia.

- 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 aumento do risco 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 do TRH.

Câncer de ovário

O câncer de ovário é muito mais raro que o câncer de mama. O uso a longo prazo (pelo menos 5 a 10 anos) de produtos para TRH com estrogênio está associado a um risco ligeiramente maior de câncer de ovário (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS"). Alguns estudos, incluindo o Women's Health Initiative (WHI), sugerem que o uso a longo prazo da TRH combinada pode conferir um risco semelhante, ou ligeiramente menor (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS"). É incerto se o uso a longo prazo de estrogênio de baixa dosagem (como OVESTRION®) confere um risco diferente do que outros produtos contendo estrogênio.

Tromboembolia venosa

- A TRH está associada com risco de 1,3 a 3 vezes para o desenvolvimento de tromboembolia venosa (TEV), como trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano do TRH do que mais tarde (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS"). Esses estudos não incluíram o OVESTRION® e, na ausência de dados, é desconhecido se este apresenta o mesmo risco.

- Pacientes em situação trombofílica conhecida têm um aumento do risco de TEV e a TRH pode aumentar este risco. A TRH é contraindicada nestas pacientes (ver item "4. CONTRAINDICAÇÕES").

- Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem uso de estrogênios, idade avançada, cirurgia de grande porte, imobilização prolongada, obesidade (índice de massa corpórea > 30 kg/m²), gestação e puerpério, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e câncer. Não existe consenso sobre o papel das veias varicosas no TEV.

Como em todos os pacientes no pós-operatório, medidas profiláticas devem ser consideradas para prevenção de TEV. Se a cirurgia eletiva é seguida de imobilização prolongada, a interrupção temporária da TRH de 4 a 6 semanas antes da cirurgia é recomendável. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher esteja completamente mobilizada.

- Se OVESTRION® for utilizado para "Tratamentos pré e pós-operatórios em mulheres na pós-menopausa submetidas à cirurgia vaginal", medidas profiláticas contra trombose devem ser consideradas.

- Em mulheres sem antecedentes pessoais de tromboembolia venosa, mas que possuem um parente de primeiro grau com história de trombose em idade jovem, uma triagem pode ser oferecida após o aconselhamento cuidadoso sobre suas limitações (apenas uma proporção de defeitos trombofílicos é identificada pela triagem). Se um defeito trombofílico é identificado, o qual segrega membros da família com trombose, ou se o defeito é "grave" (por exemplo, deficiência de antitrombina, proteína S, proteína C ou uma combinação de defeitos) a TRH é contraindicada.
- Mulheres que já estão em tratamento com anticoagulante requerem consideração cuidadosa da relação risco-benefício do uso do TRH.
- Caso ocorra o desenvolvimento de TEV 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, dispnéia).

Doença arterial coronariana (DAC)

- Não existem evidências em estudos controlados randomizados de proteção contra infarto do miocárdio em mulheres com ou sem DAC existentes que receberam TRH com estrogênio ou com estrogênio combinado com progestagênio.

TRH com estrogênio combinado com progestagênio:

O risco relativo de DAC durante o uso da TRH com estrogênio combinado com progestagênio é ligeiramente maior. Como o risco de base absoluto de DAC é fortemente dependente da idade, o número de casos adicionais de DAC, devido à utilização de TRH com estrogênio combinado com progestagênio é muito baixo em mulheres saudáveis perto da menopausa, mas aumentará a com idade.

TRH com estrogênio:

Dados randomizados controlados não encontraram aumento do risco de DAC em mulheres histerectomizadas que utilizam TRH com estrogênio.

Acidente vascular cerebral (AVC)

- A TRH com estrogênio combinado com progestagênio e TRH com estrogênio estão associadas com um aumento de até 1,5 vezes maior do risco de AVC isquêmico. O risco relativo não muda com a idade ou o tempo decorrido desde a menopausa. No entanto, como o risco de base de AVC é fortemente dependente da idade, o risco total de AVC em mulheres que usam TRH irá aumentar com a idade (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS").

Outras condições

- Os estrogênios podem causar retenção hídrica, portanto, pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas.
- O estriol é um inibidor fraco de gonadotrofinas e não apresenta outros efeitos significativos sobre o sistema endócrino.
- O uso de TRH não melhora a função cognitiva. Existem algumas evidências de risco aumentado de provável demência em mulheres que iniciaram o uso contínuo combinado de TRH com estrogênio ou com estrogênio combinado com progestagênio após os 65 anos de idade.

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.

6. 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), como anticonvulsivantes (ex. hidantoína, barbitúricos e carbamazepina), anti-infecciosos (ex. griseofulvina, rifamicinas e os agentes antirretrovirais nevirapina e efavirenz) e preparações fitoterápicas contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*).

O ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como fortes inibidores, ao contrário, apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteroides. Clinicamente, o aumento do metabolismo dos estrogênios pode levar à diminuição do efeito de OVESTRION® e a alterações no padrão de sangramento uterino.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento é de 60 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos de OVESTRIION[®] são brancos, redondos, chatos, com bordas chanfradas, com 6 mm de diâmetro, sendo as inscrições Organon e DG/7 (1 mg) e Organon e DG/8 (2 mg).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

1) Tratamento de sintomas de deficiência estrogênica: 4 a 8 mg por dia durante as primeiras semanas, seguida de redução gradual. Usar a menor dose eficaz. Em caso de tratamento prolongado em mulheres com útero intacto, recomenda-se a monitoração do endométrio ou, alternativamente, o uso concomitante de um progestagênio (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

2) Tratamentos pré e pós-operatórios em mulheres na pós-menopausa submetidas a cirurgia vaginal: 4 a 8 mg por dia, nas 2 semanas antes da cirurgia e 1 a 2 mg por dia nas 2 semanas após a cirurgia.

3) Auxiliar diagnóstico em caso de esfregaço cervical atrófico duvidoso: 2 a 4 mg por dia durante 7 dias antes da coleta do próximo esfregaço.

4) Infertilidade devida a hostilidade cervical: em geral, 1 a 2 mg por dia, do 6º ao 15º dia do ciclo menstrual. Entretanto, para algumas pacientes, doses baixas de 1 mg/dia são suficientes, enquanto outras podem necessitar de até 8 mg/dia. Dessa forma, a dose deve ser aumentada a cada mês até que se obtenha um efeito ótimo sobre o muco cervical.

Uma dose esquecida deve ser tomada assim que lembrada, desde que não tenha passado mais de 12 horas. Nesse último caso, a dose esquecida não deve ser tomada e a próxima dose tomada no horário habitual.

Os comprimidos devem ser ingeridos diariamente com água ou outro líquido, preferencialmente no mesmo horário.

É importante que a dose diária total seja tomada de uma só vez.

Para o início e manutenção do tratamento dos sintomas da pós-menopausa, usar a menor dose eficaz pelo menor período de tempo (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Classe de órgão e sistema	Reações adversas(*)
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas	Dor e desconforto mamário Spotting na pós-menopausa Secreção cervical
Distúrbios gastrintestinais	Náusea
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Retenção de líquidos

(*) MedDRA versão 9.1.

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

Outras reações adversas associadas à terapia com estrogênio ou com estrogênio combinado com progestagênio foram relatadas.

- Neoplasias estrogênio-dependentes malignas e benignas, como câncer de endométrio (para maiores informações, ver itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)
- Doença na vesícula biliar
- Distúrbios na pele e no tecido subcutâneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Provável demência acima de 65 anos de idade (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)

Risco de câncer de mama

- É relatado um aumento do risco de até 2 vezes de ter câncer de mama diagnosticado em mulheres em TRH com estrogênio combinado com progestagênio por mais de 5 anos.
- Qualquer aumento do risco em usuárias de terapia com estrogênio é substancialmente menor do que o observado em usuárias de TRH com estrogênio combinado com progestagênio.
- O nível de risco é dependente da duração do uso (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- Resultados do maior estudo randomizado controlado com placebo (estudo WHI) e do maior estudo epidemiológico (MWS) são apresentados.

Estudo Million Women - Risco adicional estimado de câncer de mama após 5 anos de uso

Intervalo de idade	Casos adicionais por 1000 de não-	Razão de risco#	Casos adicionais por
--------------------	-----------------------------------	-----------------	----------------------

(anos)	usuárias de TRH após um período de 5 anos*		1.000 usuárias de TRH por mais de 5 anos (IC 95%)
TRH com estrogênio			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
TRH com estrogênio combinado com progestagênio			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

#Taxa de risco total. A razão de risco não é constante, mas aumenta com o aumento da duração do uso

* Extraído de taxas de incidência de base em países desenvolvidos.

Estudo WHI realizado nos EUA - Risco adicional de câncer de mama após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH por mais de 5 anos (IC 95%)
CEE de estrogênio			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA de estrogênio combinado com progestagênio ‡			
50-79	14	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡ Quando a análise foi restrita a mulheres que não utilizaram TRH antes do estudo, não houve aumento do risco aparente durante os primeiros cinco anos de tratamento: após 5 anos, o risco foi maior do que em não-usuárias.

* Estudo WHI em mulheres sem útero, o qual não mostrou aumento do risco de câncer de mama

Câncer de ovário

O uso a longo prazo de TRH com estrogênio e com estrogênio combinado com progestagênio foi associado com um risco levemente maior de câncer de ovário. O resultado foi de um caso adicional por 2500 usuárias durante os 5 anos do estudo Million Women de TRH.

Risco de tromboembolia venosa

A TRH está associada a um risco relativo de 1,3 a 3 vezes maior de desenvolver tromboembolia venosa (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de um evento como esse é mais provável no primeiro ano de uso da TRH (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Os resultados do estudo WHI são apresentados:

Estudo WHI - Risco adicional de TEV após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH após 5 anos (IC 95%)
Oral – estrogênio*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Oral - estrogênio combinado com progestagênio			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Estudo em mulheres sem útero

Risco de doença arterial coronariana

O risco de doença arterial coronariana é ligeiramente maior em usuárias de TRH com estrogênio combinado com progestagênio acima de 60 anos de idade (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Risco de acidente vascular cerebral isquêmico

O uso da terapia com estrogênio e com estrogênio combinado com progestagênio está associado a um risco relativo de até 1,5 vezes maior de AVC isquêmico. O risco de AVC hemorrágico não aumenta durante o uso da TRH. O risco relativo não depende de idade ou por tempo de uso, mas como o risco de base é fortemente dependente da idade, o risco total de AVC em mulheres que utilizam TRH aumentará com a idade (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Estudos WHI combinado - Risco adicional de acidente vascular cerebral isquêmico* após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH após 5 anos (IC 95%)
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1-5)

* nenhuma diferenciação foi feita entre AVC isquêmico e hemorrágico.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A toxicidade aguda do estriol em animais é muito baixa. Portanto, a ocorrência de sintomas tóxicos não é esperada, caso diversos comprimidos sejam administrados simultaneamente. Nos casos de superdosagem aguda podem ocorrer náuseas, vômitos e sangramento de privação em mulheres. Não é conhecido antídoto específico. Caso necessário, pode-se instituir o tratamento sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0030

Farm. Resp.: Cristina Matushima - CRF-SP nº 35.496

Fabricado e registrado por:

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua João Alfredo, 353 – São Paulo – SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 – Indústria Brasileira

SAC 0800-708-1818

supera.atende@superafarma.com.br

SUPERA

RA 1720 OS P7 (ref 5.0)

RA 1720 OS S5 (ref 5.0)

OVETRION COMP_BU 03_VPS

Venda sob prescrição médica



Organon é marca registrada do grupo Schering-Plough

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº.expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/05/2013	0385802/13-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<u>VP</u> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
20/08/2013	0690422/13-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30

Ovestrion[®] (estriol)

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Creme

1 mg/g

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

OVESTRION®

estriol

APRESENTAÇÕES

Creme vaginal de

- 1 mg/g em embalagem com uma bisnaga de 15 ou 50 g acompanhada de um aplicador.

USO INTRAVAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

OVESTRION® 1 mg/g:

Cada grama de creme contém 1 mg de estriol.

Excipientes: octildodecanol, palmitato de cetila, glicerol, álcool cetílico, álcool estearílico, polissorbato 60, estearato de sorbitana, ácido láctico, dicloridrato de clorexidina, solução de hidróxido de sódio (para ajuste de pH) e água de osmose reversa.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- 1) Terapia 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 atrofico duvidoso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Atrofia do trato geniturinário inferior relacionado à deficiência estrogênica

Em 13 estudos clínicos, 445 mulheres foram tratadas com estriol creme,^{1,2,4,5,8,9,10,11,12,13,14,16,53} durante 2 semanas a 8,5 meses. Todas essas mulheres eram pós-menopáusicas, natural ou cirurgicamente induzidas e apresentaram queixas vaginais,^{1,2,4,5,8,9,10,11,12,13,14,16,53} e/ou urinárias^{7,9,12}, associadas a uma vagina atrofica. Em um estudo¹¹, as pacientes também foram indicadas para tratamento cirúrgico de um prolapso uterovaginal. A dosagem variou de 1 ou 0,5 mg de estriol por dia durante 1 a 4 semanas,^{1,2,4,5,8,9,10,11,12,13,14,16} geralmente seguida por uma dosagem de manutenção de 1 ou 0,5 mg de estriol duas vezes por semana^{1,2,5,8,12,13,14} ou 1 mg a cada 2 dias⁹ durante 4 semanas até 8 meses.

Em todas as pacientes, as porcentagens de células basais/parabasais, células intermediárias e células superficiais revelaram uma troca acentuada em direção das células superficiais durante o tratamento com OVESTRION® intravaginal. Após 1 semana, a citologia vaginal já mostrava um efeito vaginotrófico nítido,^{9,10} enquanto após 2 a 3 semanas, pode ser demonstrada uma normalização completa do epitélio vaginal.^{2,4,5,8,9,10,11,13} Todos os 8 casos de infecções vaginais que foram observadas no esfregaço vaginal no pré-tratamento, desapareceram sem nenhum outro tratamento.⁴

Exames colposcópicos geralmente mostraram o retorno de uma aparência normal da mucosa vaginal no curso do tratamento.^{2,5,8,11,13,14}. Palidez e petéquias desapareceram,⁵ a flora de Döderlein foi restabelecida e, dessa forma, o pH vaginal normal retornou⁹ e as úlceras vaginais foram curadas.⁹ Dentro de algumas semanas, uma recuperação completa de ectrópio uretral foi observada.⁹ Geralmente, as queixas vaginais mostraram uma nítida melhora no curso das primeiras 2 a 3 semanas de tratamento. As queixas como secura vaginal, irritação e dispareunia desapareceram ou melhoraram consideravelmente.^{1,2,4,5,8,9,11,13,14} Essa melhora das condições locais levou a um aumento da libido e atividade sexual em diversas pacientes.¹³

Comparado com placebo, o tratamento com OVESTRION® Creme resultou em uma incidência reduzida de infecções do trato urinário (ITUs), reaparecimento de lactobacilos na vagina e uma redução da colonização vaginal com *Enterobacteriaceae*.¹²

Estrogênios administrados por via intravaginal em dose baixa podem também aumentar os benefícios locais da terapia sistêmica no tratamento da atrofia urogenital.⁵⁶ Mulheres tratadas com 17-beta-estradiol transdérmico (50 mcg/dia) mais acetato de medroxiprogesterona (5 mg/dia) e adicionalmente 0,5 mg/dia de estriol vaginal mostraram uma melhora mais rápida das queixas urinárias já a partir do primeiro mês de tratamento. Após quatro meses de tratamento, as mulheres tratadas com ou sem estriol vaginal mostraram resultados comparáveis do tratamento.

Os efeitos benéficos na mucosa vaginal e nas queixas vaginais geralmente foram comparáveis nos grupos de dosagem baixa e alta (0,5 mg de estriol/dia e 1 mg de estriol/dia, respectivamente),^{4,8,14} e nos grupos de creme e supositório.^{4,9} Portanto, a dosagem eficaz mais baixa de 0,5 mg de estriol/dia é recomendada. A dosagem de manutenção de 0,5 mg de estriol, duas vezes por semana (creme) pareceu ser suficiente para manter o efeito terapêutico inicial.^{1,2,5,8,13,14}

Tratamento pré e pós-operatórios em mulheres na pós-menopausa submetidas à cirurgia vaginal

O efeito benéfico do estriol na vascularização vaginal, espessura da parede vaginal e processos inflamatórios tem um efeito positivo nas complicações pós-operatórias, no período de hospitalização e infecções pós-operatórias em mulheres pós-menopáusicas submetidas à cirurgia vaginal.

Em 2 estudos clínicos, um total de 43 mulheres pós-menopáusicas foi tratado com OVESTRION® Creme intravaginal, tanto antes quanto após a submissão à cirurgia para prolapso uterovaginal.^{11,15} A dosagem foi de 0,5 mg de estriol por dia durante 4 semanas antes da cirurgia e após uma pausa de 1 semana, durante outras 4 semanas após a cirurgia. Todas as pacientes tinham uma mucosa vaginal atrófica antes do tratamento.

Após as primeiras 4 semanas de tratamento, um retorno da aparência e citologia normais da mucosa vaginal foi observado em todas as pacientes. Além disso, um efeito estimulador nítido no muco cervical foi observado. O curso da cirurgia e a recuperação foi normal em todas as pacientes,^{11,15} o que não é sempre o caso em mulheres com uma mucosa vaginal atrófica.

Uma vez que um efeito vaginotrófico nítido já é observado após 1 semana de tratamento com OVESTRION® intravaginal (em uma dosagem de 0,5 mg de estriol/dia) e uma completa normalização do epitélio vaginal após 2 a 3 semanas de tratamento diário, um período de tratamento de 2 semanas tanto antes quanto após a cirurgia pode realmente ser suficiente.

Um auxílio diagnóstico no caso de um esfregaço cervical atrófico duvidoso

A administração de estrogênios induz a maturação do epitélio escamoso normal, sem afetar a citomorfologia de células tumorais malignas possivelmente presentes.

Embora diversos autores mencionem os efeitos benéficos das preparações contendo estriol ou succinato de estriol, quase nenhum dado está disponível sobre creme de estriol ou pessários. O estriol foi administrado oral, intravaginal ou oralmente como seu succinato. A partir desses estudos, pode-se concluir que após uma semana de tratamento oral com 2 a 4 mg diários (isto é, metade da dosagem inicial recomendada para queixas de atrofia vaginal), um nítido efeito estrogênico no epitélio cervical pode ser observado em muitas pacientes. OVESTRION® Creme é considerado como sendo eficaz como um auxílio diagnóstico no caso de um esfregaço cervical atrófico duvidoso por causa de muitos anos de experiência clínica com estrogênios. A eficácia é apoiada por um estudo clínico,⁵⁷ relatando tratamento de 492 mulheres na pós-menopausa com diferentes substâncias estrogênicas, principalmente DES, mas também incluindo OVESTRION®. Os resultados confirmam que a terapia com estrogênio em dosagem baixa é um método simples e econômico para o esclarecimento de um esfregaço de Papanicolaou suspeito.

Tendo em vista que o efeito estrogênico do OVESTRION® intravaginal no trato urogenital inferior já é observado após 1 semana de terapia,^{9,10} e já que estriol oral é eficaz como um auxílio diagnóstico em uma dosagem que é metade da dosagem inicial recomendada para queixas de atrofia vaginal, uma aplicação do creme (isto é, 0,5 mg de estriol/dia) em dias alternados na semana antes da coleta do próximo esfregaço, é considerada como um tratamento com estrogênio adequado para essa indicação.

Referências bibliográficas:

- 1 Mattsson L-A, Cullberg G. A clinical evaluation of treatment with estriol vaginal cream versus suppository in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983b;62:397-401. B12
- 2 Babuna C, Aksu MF, Erez R. Management of lower genital tract atrophy with a vaginal cream containing oestriol. In: Fioretti P, Martini L, Melis GB, Yen SSC, eds. *The menopause; clinical, endocrinological and pathophysiological aspects. Proceedings of the Seronia Symposia*, Vol. 39 Viareggio, May 26-28, 1980. London: Academic Press, 1982:557-62. B6
- 4 Genazzani AR, Inaudi P, Rosa R La, et al. Oestriol and the menopause: clinical and endocrinological results of vaginal administration. In: Fioretti P, Martini L, Melis GB, Yen SSC, eds. *The menopause; clinical, endocrinological and pathophysiological aspects. Proceedings of the Seronia Symposia*, Vol. 39. Viareggio, May 26-28, 1980. London: Academic Press, 1982:539-50. B9
- 5 Haspels AA, Luisi M, Kicovic PM. Endocrinological and clinical investigations in post-menopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. *Maturitas* 1981;3:321-7. B5
- 7 Iosif CS. Effects of protracted administration of estriol on the lower genito urinary tract in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 1992;251:115-20. B15
- 8 Kicovic PM, Cortes-Prieto J, Milojevic S, Haspels AA, Aljinovic A. The treatment of postmenopausal vaginal atrophy with Ovestin vaginal cream or suppositories: clinical, endocrinological and safety aspects. *Maturitas* 1980;2:275-82. B2
- 9 Lauritzen C. Erfahrungen mit einer Östriol-Vaginalcreme (Experiences with an estriol cream). *Ther Gegenw* 1979;118:567-77. B1
- 10 Luisi M, Franchi F, Kicovic PM. A group-comparative study of effects of Ovestin cream versus Premarin cream in post-menopausal women with vaginal atrophy. *Maturitas* 1980;2:311-9. B3
- 11 Milojevic S, Kicovic PM. Pre- and post-operative treatment of atrophic vaginal mucosa with Ovestin cream in postmenopausal women undergoing vaginal surgery. In: Bakel-Middelweerd JM van, ed. *News and views on oestriol*. Leiden, De Medicus B.V., 1985:31-7. B14
- 12 Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-6. B16
- 13 Trevoux R, Velden WHM van der, Popovic D. Ovestin vaginal cream and suppositories for the treatment of menopausal vaginal atrophy. *Reproduction* 1982;6:101-6. B10

- 14 Velden WHM van der, Trevoux R, Popovic D. Cream containing oestriol for the treatment of menopausal vaginal atrophy. In: Fioretti P, Martini L, Melis GB, Yen SSC, eds. The menopause; clinical, endocrinological and pathophysiological aspects. Proceedings of the Sironia Symposia, Vol. 39. Viareggio, May 26-28, 1980. London: Academic Press, 1982:535-8. B11
- 15 Donnez J, Lecart C. The use of estriol cream in vaginal surgery in post-menopausal women (Abstract). In: Keep PA van, Utian WH, Vermeulen A, eds. The controversial climacteric. Lancaster: MTP, 1982:179. B7
- 16 Barentsen R, van de Weijer PHM, Schram JHN. Continuous low dose estradiol released from a vaginal ring versus estriol vaginal cream for urogenital atrophy. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 1997; 71:73-80. B19
- 53 Study E1686. The efficacy and safety of estriol vaginal cream (Ovestin) in the management of postmenopausal urogenital complaints.
- 56 Palacios S, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Vazquez F. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. Maturitas 2005, 50:98-104.
- 57 Clocuh YPA. Östrogengabe als hormonelle Aufhellung zur Abklärung atrophischer Zellabstriche (The administration of estrogen prior to the interpretation of doubtful atrophic cyfsmears). Geburtshilfe Frauenheilkd 1980;40:1121-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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 do trato urogenital inferior, o estriol induz a normalização do epitélio urogenital 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 alcançado 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 diária 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com:

- 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
- Tromboembolia venosa atual ou prévia (trombose venosa profunda, embolia pulmonar)
- Distúrbios trombofílicos conhecidos (por exemplo: deficiência de proteína C, proteína S, ou de antitrombina, ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES")
- 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

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

Este medicamento é contraindicado para uso por grávidas.

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.

Este medicamento é contraindicado para uso durante a lactação.

O estriol é excretado no leite materno e pode diminuir a sua produção.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- 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.

- Evidências sobre os riscos associados à TRH no tratamento da menopausa prematura são limitadas. Devido ao baixo índice de risco absoluto de mulheres jovens, no entanto, o equilíbrio entre os riscos e os benefícios para estas mulheres podem ser mais favoráveis do que em mulheres com idade avançada.

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 médico (incluindo exame pélvico e das mamas) deve ser guiado por esta anamnese e pelas contraindicações 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 ou enfermeiro (ver item “Câncer de mama”). Investigações, incluindo ferramentas apropriadas de imagem por exemplo, 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 recorrer ou serem agravadas durante o tratamento com OVESTRION®, em particular:

- Leiomioma (fibroma uterino) ou endometriose
- Fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (ver item “Tromboembolia venosa”)
- 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 item “Hiperplasia endometrial”)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerose

Razões para interrupção imediata da terapia:

A Terapia deve ser descontinuada 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 e carcinoma

Para impedir a estimulação endometrial, a dose diária não deverá exceder uma aplicação (0,5 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 radiológica 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.

- As evidências sugerem um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que utilizam TRH com estrogênio combinado com progestagênio e possivelmente também TRH com estrogênio, que é dependente da duração da TRH.

Terapia com estrogênio combinado com progestagênio:

- O estudo randomizado controlado com placebo Women's Health Initiative (WHI) e estudos epidemiológicos, são consistentes na busca de um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que utilizam TRH com estrogênio combinado com progestagênio em que se torna aparente após cerca de três anos (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS").

Terapia com estrogênio:

- O estudo WHI não encontrou nenhum aumento do risco de câncer de mama em mulheres histerectomizadas submetidas à TRH com estrogênios. Estudos observacionais relataram, principalmente, um pequeno aumento do risco de ter câncer de mama diagnosticado, que é substancialmente menor do que o encontrado em usuárias de TRH com estrogênio combinado com progestagênio (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS").

O risco excedente torna-se aparente dentro de poucos anos de uso, mas retorna aos níveis basais dentro de poucos (no máximo cinco) anos após a interrupção da terapia.

- É desconhecido se o OVESTRIION® 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 aumento do risco 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.

Câncer de ovário

O câncer de ovário é muito mais raro que o câncer de mama. O uso a longo prazo (pelo menos 5 a 10 anos) de produtos para TRH com estrogênio está associado a um risco ligeiramente maior de câncer de ovário (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS"). Alguns estudos, incluindo o Women's Health Initiative (WHI), sugerem que o uso a longo prazo da TRH combinada pode conferir um risco semelhante, ou ligeiramente menor (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS"). É incerto se o uso a longo prazo de estrogênio de baixa dosagem (como OVESTRIION®) confere um risco diferente do que outros produtos contendo estrogênio.

Tromboembolia venosa

- A TRH está associada com risco de 1,3 a 3 vezes para o desenvolvimento de tromboembolia venosa (TEV), como trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano da TRH do que mais tarde (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS"). Estes estudos não incluíram o OVESTRIION® e, na ausência de dados, é desconhecido se OVESTRIION® apresenta o mesmo risco.

- Pacientes em situação trombofílica conhecida têm um aumento do risco de TEV e a TRH pode aumentar este risco. A TRH é contraindicada nestas pacientes (ver item "4. CONTRAINDICAÇÕES").

- Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem uso de estrogênios, idade avançada, cirurgia de grande porte, imobilização prolongada, obesidade (índice de massa corpórea $> 30 \text{ kg/m}^2$), gestação e puerpério, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e câncer. Não existe consenso sobre o papel das veias varicosas no TEV.

Como em todos os pacientes no pós-operatório, medidas profiláticas devem ser consideradas para prevenção de TEV. Se a cirurgia eletiva é seguida de imobilização prolongada, a interrupção temporária da TRH de 4 a 6 semanas antes da cirurgia é recomendável. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher esteja completamente mobilizada.

- Se OVESTRIION® for utilizado para "Tratamentos pré e pós-operatórios em mulheres na pós-menopausa submetidas à cirurgia vaginal", medidas profiláticas contra trombose devem ser consideradas.

- Em mulheres sem antecedentes pessoais de tromboembolia venosa, mas que possuem um parente de primeiro grau com história de trombose em idade jovem, uma triagem pode ser oferecida após o aconselhamento cuidadoso sobre suas limitações (apenas uma proporção de defeitos trombofílicos é identificada pela triagem). Se um defeito trombofílico é identificado, o qual segrega membros da família com trombose, ou se o defeito é "grave" (por exemplo, deficiência de antitrombina, proteína S, proteína C ou uma combinação de defeitos) a TRH é contraindicada.

- Mulheres que já estão em tratamento com anticoagulante requerem consideração cuidadosa da relação risco-benefício do uso da TRH.

- Caso ocorra o desenvolvimento de TEV após o início do tratamento com OVESTRIION®, 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 proteção contra infarto do miocárdio em mulheres com ou sem DAC existentes que receberam TRH com estrogênio ou com estrogênio combinado com progestagênio.

TRH com estrogênio combinado com progestagênio

O risco relativo de DAC durante o uso da TRH com estrogênio combinado com progestagênio é ligeiramente maior. Como o risco de base absoluto de DAC é fortemente dependente da idade, o número de casos adicionais de DAC, devido à utilização de TRH com estrogênio combinado com progestagênio é muito baixo em mulheres saudáveis perto da menopausa, mas aumentará a com idade.

TRH com estrogênio

Dados randomizados controlados não encontraram aumento do risco de DAC em mulheres hysterectomizadas que utilizam TRH com estrogênio.

Acidente vascular cerebral isquêmico (AVC)

A TRH com estrogênio combinado com progestagênio e TRH com estrogênio estão associadas com um aumento de até 1,5 vezes maior do risco de AVC isquêmico. O risco relativo não muda com a idade ou o tempo decorrido desde a menopausa. No entanto, como o risco de base de AVC é fortemente dependente da idade, o risco total de AVC em mulheres que usam TRH irá aumentar com a idade (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS").

Outras condições

- Os estrogênios podem causar retenção hídrica, portanto, pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas.
- O estriol é um inibidor fraco de gonadotrofinas e não apresenta outros efeitos significativos sobre o sistema endócrino.
- O uso de TRH não melhora a função cognitiva. Existem algumas evidências de aumento do risco de provável demência em mulheres que iniciam o uso contínuo de TRH com estrogênio ou com estrogênio combinado com progestagênio após os 65 anos de idade.
- OVESTRION® contém álcool cetílico e álcool estearílico. Estes podem causar reações cutâneas locais (por ex., dermatite de contato).

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.

6. 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 anticoncepcionais 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*).

O 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 à 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

OVESTRION® é uma massa macia, homogênea, com consistência cremosa, branca a quase branca e odor fraco característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Uma aplicação de OVESTRION® corresponde ao uso do aplicador cheio até a marca em anel, que contém 0,5 grama de creme contendo 0,5 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.

A dose máxima de uma aplicação por dia não deve ser usada por várias semanas.

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 item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

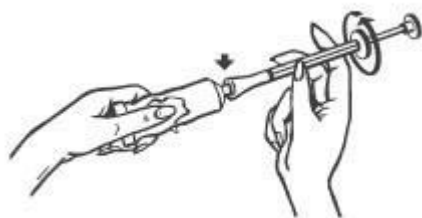
Mulheres que não estão em TRH ou que estão substituindo um produto contínuo combinado podem iniciar a terapia com OVESTRION® em qualquer dia. Mulheres que estão substituindo um regime de TRH cíclico devem iniciar a terapia com OVESTRION® uma semana após completarem o ciclo.

Administração

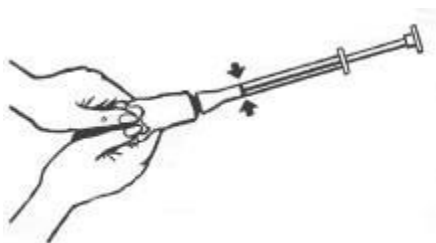
OVESTRION® deve ser administrado, por via intravaginal, à noite na hora de deitar, com auxílio do aplicador calibrado que acompanha a bisnaga (um aplicador contém aproximadamente 0,5 g de creme). O aplicador tem uma marca na parte superior (anel). O êmbolo não deve ser “puxado” além desta marca (anel).

Instruções de uso para a paciente

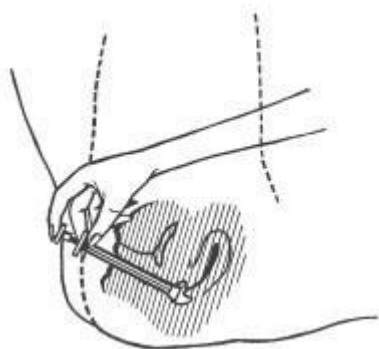
1. Remover a tampa da bisnaga, virar a tampa ao contrário e encaixar no bocal da bisnaga para romper o lacre.
2. Rosquear o bocal do aplicador na bisnaga. Não puxar o êmbolo.



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.
6. Empurrar o êmbolo vagarosamente até o fim, esvaziando todo o aplicador.



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.

9. 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 à terapia com estrogênio ou com estrogênio combinado com progestagênio foram relatadas.

- Neoplasias estrogênio-dependentes malignas e benignas, como câncer de endométrio (para maiores informações ver itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)
- Doença na vesícula biliar
- Distúrbios na pele e no tecido subcutâneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Provável demência acima de 65 anos de idade (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)

Risco de câncer de mama

- É relatado um aumento do risco de até 2 vezes de ter câncer de mama diagnosticado em mulheres em TRH com estrogênio combinado com progestagênio por mais de 5 anos.
- Qualquer aumento do risco em usuárias de terapia com estrogênio é substancialmente menor do que o observado em usuárias de TRH com estrogênio combinado com progestagênio.
- O nível de risco é dependente da duração do uso (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- Resultados do maior estudo randomizado controlado com placebo (estudo WHI) e do maior estudo epidemiológico (MWS) são apresentados.

Estudo Million Women - Risco adicional estimado de câncer de mama após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Casos adicionais por 1000 de não-usuárias de TRH após um período de 5 anos*	Razão de risco#	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH por mais de 5 anos (IC 95%)
TRH com estrogênio			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
TRH com estrogênio combinado com progestagênio			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

#Taxa de risco total. A razão de risco não é constante, mas aumenta com o aumento da duração do uso

* Extraído de taxas de incidência de base em países desenvolvidos.

Estudo WHI realizado nos EUA - Risco adicional de câncer de mama após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH por mais de 5 anos (IC 95%)
CEE de estrogênio			

50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA de estrogênio combinado com progestagênio ‡			
50-79	14	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡ Quando a análise foi restrita a mulheres que não utilizaram TRH antes do estudo, não houve aumento do risco aparente durante os primeiros cinco anos de tratamento: após 5 anos, o risco foi maior do que em não-usuárias.

* Estudo WHI em mulheres sem útero, o qual não mostrou aumento do risco de câncer de mama

Câncer de ovário

O uso a longo prazo de TRH com estrogênio e com estrogênio combinado com progestagênio foi associado com um risco levemente maior de câncer de ovário. O resultado foi de um caso adicional por 2500 usuárias durante os 5 anos do estudo Million Women de TRH.

Risco de tromboembolia venosa

A TRH está associada a um risco relativo de 1,3 a 3 vezes maior de desenvolver tromboembolia venosa (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de um evento como esse é mais provável no primeiro ano de uso da TRH (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Os resultados do estudo WHI são apresentados:

Estudo WHI - Risco adicional de TEV após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH após 5 anos (IC 95%)
Oral – estrogênio*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Oral - estrogênio combinado com progestagênio			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Estudo em mulheres sem útero

Risco de doença arterial coronariana

O risco de doença arterial coronariana é ligeiramente maior em usuárias de TRH com estrogênio combinado com progestagênio acima de 60 anos de idade (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Risco de acidente vascular cerebral isquêmico

O uso da terapia com estrogênio e com estrogênio combinado com progestagênio está associado a um risco relativo de até 1,5 vezes maior de AVC isquêmico. O risco de AVC hemorrágico não aumenta durante o uso da TRH. O risco relativo não depende de idade ou por tempo de uso, mas como o risco de base é fortemente dependente da idade, o risco total de AVC em mulheres que utilizam TRH aumentará com a idade (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Estudos WHI combinado - Risco adicional de acidente vascular cerebral isquêmico* após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH após 5 anos (IC 95%)
50-59	8	1,3 (1,1– 1,6)	3 (1-5)

* nenhuma diferenciação foi feita entre AVC isquêmico e hemorrágico.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A toxicidade aguda de estriol em animais é muito baixa. É improvável a ocorrência de superdose de OVESTRION® 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.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0030

Farm. Resp.: Cristina Matushima - CRF-SP nº 35.496

Fabricado e registrado por:

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua João Alfredo, 353 – São Paulo – SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 – Indústria Brasileira

SAC 0800-708-1818

supera.atende@superafarma.com.br

SUPERA

RA 1740 OS P6 (ref 5.0)

RA 1740 OS S5 (ref 5.0)

OVETRION CREME_BU 06_VPS

Venda sob prescrição médica



Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N°. expediente	Assunto	Data do expediente	N°. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/05/2013	0385802/13-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/07/2010	664851/10-7	10227 – MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Posologia	23/03/2011	Itens adequados à RDC 47/2009 <u>VP</u> 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? <u>VPS</u> 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	1 MG/G CREM CT BG AL X 50 + APLICADOR 1 MG/G CREM CT BG AL X 15 + APLICADOR
20/08/2013	0690422/13-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 MG/G CREM CT BG AL X 50 + APLICADOR 1 MG/G CREM CT BG AL X 15 + APLICADOR
		10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/04/2015	0308611/15-9	10210 – MEDICAMENTO NOVO - Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	09/04/2015	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	1 MG/G CREM CT BG AL X 50 + APLICADOR 1 MG/G CREM CT BG AL X 15 + APLICADOR