

MODELO DE TEXTO DE BULA

Ovestrion®

Creme Vaginal
estriol

Forma farmacêutica e apresentação

Creme vaginal. Cartucho com bisnaga de 50 g + aplicador.

USO ADULTO

Composição

Cada grama de creme contém:

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

INFORMAÇÕES PARA A PACIENTE

Ação esperada do medicamento

Alívio dos sintomas vaginais relacionados à falta do hormônio feminino estriol.

Cuidados de armazenamento e data de validade

Ovestrion Creme deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegido da luz. 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.

Cuidados de administração

Para usar **Ovestrion Creme** e obter o máximo de eficácia, leia atentamente as instruções indicadas a seguir: **Ovestrion Creme** deve ser usado à noite, na hora de deitar, e administrado na vagina com auxílio do aplicador que acompanha a bisnaga.

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

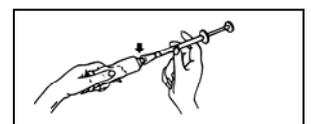
Não utilize uma dose em dobro para compensar a esquecida.

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

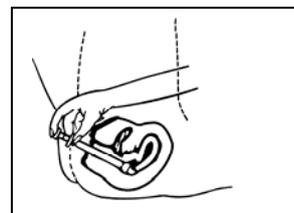
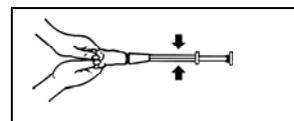
Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

COMO USAR Ovestrion Creme

- lave bem as mãos antes da aplicação;
- segure o aplicador, destaque a fita vermelha, puxando-a do lado maior do aplicador;
- remova a tampa da bisnaga, vire a tampa ao contrário e encaixe no bocal da bisnaga para romper o lacre;
- rosqueie o bocal do aplicador na bisnaga. Não puxe o êmbolo;



- depois de rosquear, pressione a bisnaga pela extremidade inferior para que o creme empurre o êmbolo até a marca vermelha (anel);
- retire o aplicador da bisnaga e tampe-a;
- deite-se e introduza profundamente o aplicador na vagina e empurre o êmbolo vagarosamente até o fim;
- retire o êmbolo totalmente do corpo do aplicador, lavando-o com água morna e sabão e enxaguando-o bem (não use detergente nem água fervente).



Reações adversas

Durante o uso de **Ovestrion Creme** podem ocorrer coceira ou irritação local. Ocasionalmente pode ocorrer dor ou sensibilidade mamas.

Estas reações são normalmente passageiras, mas podem indicar doses elevadas.

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis, especialmente se forem intensas ou persistentes.

“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.”

Ingestão concomitante com outras substâncias

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Contra-indicações e precauções

Ovestrion creme está contra-indicado nos casos de: gravidez; problemas circulatórios; trombose; história anterior, atual ou suspeita de câncer de mama; espessamento não tratado do endométrio; problemas de fígado; porfiria; sangramento vaginal sem diagnóstico; suspeita ou caso confirmado de tumores malignos dependentes de hormônio (estrogênio); alterações importantes da audição durante a gravidez ou uso de preparações estrogênicas e alergia aos componentes da fórmula.

Informe seu médico caso você apresente ou tenha apresentado as seguintes condições: mioma; história de, ou fatores de risco para processos tromboembólicos; endometriose; fatores de risco para tumores dependentes de hormônio; insuficiência cardíaca com ou sem manifestação; retenção de líquidos devida à problemas nos rins; pressão alta; epilepsia ou enxaqueca; problemas graves de fígado; cálculo na vesícula; lúpus; história espessamento do endométrio; asma; cistos na mama porfiria; colesterol elevado; diabetes mellitus; história de prurido, herpes durante a gravidez. O tratamento deve ser interrompido nos casos de: icterícia; aumento repentino da pressão arterial; gravidez; enxaqueca ou dor de cabeça grave pela primeira vez.

Em caso de tratamento prolongado, recomenda-se a realização de exames médicos periódicos.

“NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.”

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Ovestrion Creme apresenta como princípio ativo o estriol, hormônio natural feminino. Este é substituído nos casos de diminuição 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.

Ao contrário de outros estrogênios, o estriol é de curta ação, uma vez que o seu tempo de ligação no núcleo das células endometriais é curto. Portanto, nenhuma proliferação endometrial é esperada quando a dose total recomendada é administrada em dose única diária. Portanto, a administração cíclica de um progestagênio não é necessária, e não ocorrem sangramentos de privação pós-menopausais. Além disso, foi demonstrado que o estriol não aumenta a densidade mamográfica.

Informações do estudo clínico

- O alívio dos sintomas menopausais foi atingido durante as primeiras semanas de tratamento.
- Sangramento vaginal após o tratamento com Ovestrion foi raramente relatado.

Propriedades farmacocinéticas

A administração intravaginal do estriol proporciona concentração ótima no local de ação. O estriol é também absorvido pela circulação sistêmica e os níveis plasmáticos máximos são atingidos de 1 a 2 horas após a aplicação. Quase a totalidade de estriol (90%) se liga à albumina plasmática e, ao contrário dos outros estrogênios, não apresenta ligação à globulina fixadora de hormônios sexual (SHBG). O metabolismo do estriol consiste principalmente na conjugação e na desconjugação na circulação entero-hepática. O estriol é excretado, principalmente, através da urina sob a forma conjugada e apenas pequena fração ($\pm 2\%$) é excretada pelas fezes sob a forma não conjugada.

Indicações

- 1) Terapia hormonal (TH) para o tratamento da atrofia do trato geniturinário relacionada à deficiência estrogênica:
 - 1 aplicação por dia durante as primeiras semanas, seguida de redução gradual de acordo com o alívio dos sintomas, até se atingir a dose de manutenção (1 aplicação 2 vezes por semana);
- 2) Terapia pré e pós-operatórias em mulheres na pós-menopausa submetidas à cirurgia vaginal:
 - 1 aplicação por dia 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.

Uma dose esquecida deve ser administrada assim que lembrada, desde que não seja no dia da próxima dose. Neste caso, a dose esquecida deve ser omitida 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 pós-menopausais, usar a menor dose eficaz pelo menor período de tempo (vide Precauções e advertências).

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

Contra-indicações

- Gravidez;
- suspeita ou casos confirmados de tumores malignos estrogênio-dependentes (ex. câncer endometrial);
- sangramento vaginal sem diagnóstico;
- história anterior de otosclerose ou otosclerose durante a gravidez ou uso prévio de esteróides.

- diagnóstico atual, história anterior ou caso suspeito de câncer de mama;
- hiperplasia endometrial não tratada;
- tromboembolismo venoso corrente ou idiopático prévio (trombose venosa profunda, embolismo 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 pós-menopausais, a TH 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 TH deve ser continuada enquanto os benefícios excederem os riscos.

Exame médico/ acompanhamento

Antes de iniciar ou reiniciar a TH, deve ser realizada uma anamnese da paciente. O exame físico (incluindo pélvico e das mamas) deve ser guiado por esta anamnese e pelas contra-indicações e advertências para uso. Durante o tratamento são recomendados check-ups periódicos em frequência e natureza adaptadas para cada mulher. As mulheres devem ser orientadas sobre as alterações em suas mamas que devem ser relatadas ao seu médico (vide "Câncer de mama" abaixo). Investigações, incluindo mamografia, devem ser realizadas de acordo com as práticas de verificação atualmente aceitas, modificadas para as necessidades clínicas individuais.

Condições que necessitam monitoramento

Caso qualquer das condições 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 ser agravadas durante o tratamento com Ovestrion, em particular:

- leiomioma (fibroma uterino) ou endometriose;
- história de, ou fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (vide abaixo);
- fatores de risco para tumores estrógeno-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 dor de cabeça (grave);
- lúpus eritematoso sistêmico;
- história de hiperplasia endometrial (vide abaixo);
- epilepsia;
- asma.

Razões para interrupção imediata do tratamento

O tratamento deve ser descontinuado no caso de descoberta de alguma contra-indicação e nas seguintes condições:

- icterícia ou deterioração da função hepática;
- aumento significativo da pressão arterial;
- ataque de dor de cabeça do tipo enxaqueca pela primeira vez;
- gravidez.

Hiperplasia endometrial

Para prevenir a estimulação endometrial, a dose diária não deverá exceder uma aplicação e nem essa dose máxima deverá ser empregada por mais de algumas semanas.

Câncer de mama

- 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 TH por diversos anos (vide Reações adversas). Para toda TH, um risco excessivo torna-se aparente dentro de poucos anos de uso e aumenta com a duração da administração, mas retorna à linha de base 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, tanto seqüencialmente quanto continuamente, sem considerar o tipo de progestagênio. Não houve evidências de diferença no risco entre as diferentes rotas de administração.

- No estudo WHI, o uso contínuo do produto contendo estrogênio equino combinado e acetato de medroxiprogesterona foi associado com cânceres de mama ligeiramente maiores em tamanho e que apresentaram metástase nos nódulos linfáticos locais com maior frequência comparado ao placebo.

- É desconhecido se o Ovestrion apresenta o mesmo risco. Em um estudo recente de caso controlado, baseado na população, em 3345 mulheres com câncer de mama invasivo e 3454 controles, o estriol, em contraste aos outros estrogênios, não foi associado com risco aumentado de câncer de mama.

Contudo, as implicações clínicas destes achados são desconhecidas até agora. Além disso, foi demonstrado que o estriol não aumenta a densidade mamográfica. Portanto, é importante que o risco de se diagnosticar o câncer de mama seja discutido com a paciente e pesado contra os benefícios conhecidos da TH.

Tromboembolismo venoso

- A TH está associada com risco relativo aumentado de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TVP), ex. trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. Um estudo controlado randomizado e estudos epidemiológicos encontraram um risco 2 – 3 vezes aumentado em usuárias se comparado com as não usuárias. Para as não usuárias é estimado 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 TH 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 TH 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 história pessoal ou familiar, 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 TH pode ser aditiva para este risco. História pessoal ou familiar de tromboembolismo ou aborto espontâneo recorrente deve ser investigado 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 TH nestas pacientes deve ser visto como contra-indicado. Mulheres que já estão em tratamento com anticoagulante requerem consideração cuidadosa do risco-benefício do uso da TH.

- O risco de TVP pode ser temporariamente aumentado no caso de imobilização prolongada, trauma ou cirurgia maior. 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 TH de quatro a seis semanas antes, se possível. Caso Ovestrion seja usado para a indicação “terapia pré e pós-operatório...” deve-se considerar um tratamento profilático contra a trombose.

- Caso ocorra o desenvolvimento de TVP após o início da terapia com Ovestrion, o medicamento deve ser descontinuado. As pacientes devem ser aconselhadas a contatar o seu médico imediatamente caso percebam sintomas tromboembólicos potenciais (ex. inchaço doloroso de uma perna, dor repentina no peito, dispnéia).

Doença coronária arterial (CAD)

Não existem evidências de estudos controlados randomizados de benefícios cardiovasculares com o uso contínuo combinado de estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona (MPA). 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 TH existem apenas dados limitados de estudos controlados randomizados investigando os efeitos na morbidade e mortalidade cardiovascular. Portanto, é incerto se estes achados também se estendem aos demais produtos de TH.

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 MPA combinados. Para mulheres que não estão usando TH, é estimado que o número de casos de AVC que ocorrerão num período de 5 anos é de aproximadamente 3 em 1000 mulheres com idade entre 50-59 anos e 11 em 1000 mulheres com idade entre 60-69 anos. É estimado que para mulheres que usam estrogênios conjugados e MPA 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 TH.

Câncer de ovário

O uso prolongado (no mínimo 5-10 anos) de medicamentos para TH contendo apenas estrogênio em mulheres hysterectomizadas foi associado a um risco aumentado de câncer de ovário em alguns estudos epidemiológicos. É incerto se o uso prolongado de TH combinada ou de estrogênios de baixa potência (como o Ovestrion) conferem um risco diferente 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 gonadotropinas 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 MPA após os 65 anos de idade. É desconhecido se estes achados se aplicam a mulheres pós-menopausadas mais jovens ou a outros produtos de TH.
- No caso de infecções vaginais, é recomendado tratamento específico concomitante.
- Sabe-se que o estriol é excretado através do leite materno, podendo diminuir a produção de leite.
- Pacientes portadoras das seguintes condições deverão ser monitoradas: insuficiência cardíaca latente ou manifesta, mastopatia fibrocística, porfiria, hiperlipoproteinemia, história de prurido, herpes gestacional.

Gravidez e lactação

Ovestrion é contra-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

Nenhum exemplo de interação entre Ovestrion e outros medicamentos foi relatado na prática clínica.

O metabolismo dos estrogênios pode ser aumentado pelo uso concomitante de substâncias que induzam as enzimas que metabolizam fármacos, especificamente enzimas do citocromo P450, como anticonvulsivantes (ex. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (ex. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como fortes inibidores, ao contrário, apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteróides. Produtos fitoterápicos contendo *Hypericum perforatum* (erva de São João ou St John's wort) podem induzir o metabolismo dos estrogênios.

Clinicamente, o metabolismo aumentado dos estrogênios pode levar a diminuição do efeito e a alterações no perfil de sangramento uterino.

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

- Como acontece com qualquer produto de aplicação em superfícies de mucosas, **Ovestrion Creme** pode causar prurido ou irritação local.
- Tensão ou dores mamárias poderão ocasionalmente surgir. Estas reações adversas são normalmente transitórias, mas também podem indicar doses elevadas.

Outras reações adversas associadas ao tratamento com estrogênio - progestagênio tem sido relatadas. Na ausência de dados não é conhecido se Ovestrion é distinto nesses casos.

- Neoplasmas estrogênio-dependentes malignos e benignos, ex. câncer de endométrio e câncer de mama. Para maiores informações vide Contra-indicações e Precauções e advertências.
- Tromboembolismo venoso, isto é, trombose venosa profunda pélvica ou nas pernas e embolismo pulmonar, é mais freqüente entre usuárias de TH do que entre as não usuárias. Na ausência de dados, não é conhecido se Ovestrion é distinto nesses casos. Para maiores informações vide 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 (vide Precauções e advertências).

Posologia e modo de usar

Vide "Indicações"

Administração

Ovestrion Creme deve ser administrado, intravaginalmente, à noite na hora de deitar, com auxílio do aplicador 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).



Organon do Brasil
Indústria e Comércio Ltda.
Rua João Alfredo, 353
Caixa Postal 4015
CEP 04747-900
São Paulo – SP
Brasil
Tel.: (11) 3882-4500
Fax: (11) 3882-4660 / 4661

Superdosagem

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

MS - 1.0171.0030

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

ORGANON DO BRASIL Indústria e Comércio Ltda.
Rua João Alfredo, 353 - São Paulo - SP
CNPJ 03.560.974/0001-18 - Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Central de Relacionamento Organon
0800-7042590
centralderelacionamento@organon.com.br



MATERIAL RECICLÁVEL