

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ovestin 1mg/g creme vaginal

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada grama de creme contém 1 mg de estriol.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Álcool cetílico- 36,7 mg/g

Álcool estearílico- 88,4 mg/g

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Creme vaginal.

Creme homogêneo, macio, branco ou quase branco de consistência cremosa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Terapêutica hormonal de substituição (THS) para tratamento da atrofia do trato genito-urinário inferior relacionada com deficiência estrogénica, nomeadamente:

- no tratamento de queixas vaginais, tais como dispareunia, secura e prurido;
- na prevenção de infeções recorrentes da vagina e do trato urinário inferior;
- na regularização das queixas relacionadas com a micção (tais como a polaquiúria e a disúria) e a incontinência urinária ligeira.

Terapêutica pré e pós-operatória em mulheres pós-menopáusicas submetidas a cirurgia vaginal.

Auxiliar de diagnóstico em caso de esfregaço cervical atrofico duvidoso.

4.2 Posologia e modo de administração

Ovestin é um medicamento com estrogénio isolado que pode ser dado a mulheres com ou sem útero.

Posologia:

- Atrofia do trato genito-urinário inferior:

1 aplicação por dia durante as primeiras semanas, seguida de uma redução gradual de acordo com a melhoria dos sintomas até se estabelecer uma dose de manutenção (ex.: 1 aplicação 2 vezes por semana). Em certos casos de incontinência urinária será necessária uma dose de manutenção mais elevada.

- Terapêutica pré- e pós-operatória em mulheres pós-menopáusicas submetidas a cirurgia vaginal:

1 aplicação por dia nas 2 semanas anteriores à operação; 1 aplicação 2 vezes por semana nas 2 semanas após a operação.

- Auxiliar de diagnóstico no caso de esfregaço cervical atrófico duvidoso:

1 aplicação em dias alternados na semana anterior à realização do próximo esfregaço.

Se a mulher se esquecer de administrar uma dose, a dose esquecida deve ser aplicada logo que a mulher se lembre, a não ser que a dose esquecida seja lembrada só no dia da próxima dose. Se isto acontecer, a mulher deve ignorar esta dose esquecida e continuar o tratamento no esquema habitual. Nunca devem ser administradas duas doses no mesmo dia.

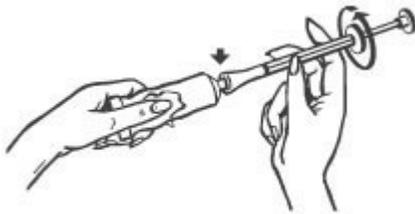
Método de administração

O Ovestin creme deve ser aplicado à noite, antes de deitar, por via vaginal, usando um aplicador calibrado.

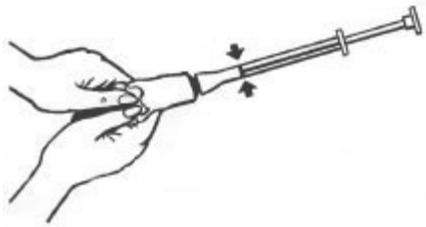
Uma aplicação (aplicador cheio até ao traço vermelho) contém 0,5 g de Ovestin creme, o que corresponde a 0,5 mg de estriol.

Instruções de utilização para a doente

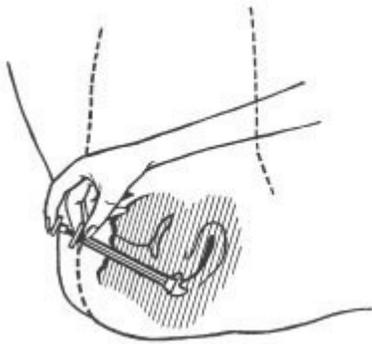
1. Retirar a tampa do tubo, virá-la ao contrário e furar o tubo para o abrir.
2. Enroscar o fim do aplicador no tubo. Certificar que o êmbolo está inserido completamente no cilindro.



3. Apertar o tubo lentamente de modo a encher o aplicador com o creme até o êmbolo parar (até ao anel vermelho, ver setas na figura em baixo).



4. Desenroscar o aplicador do tubo e colocar a tampa de volta no tubo.
5. Para aplicar o creme, a mulher deve-se deitar e introduzir o aplicador profundamente na vagina.
6. Lentamente, ir empurrando o êmbolo até ao fim até o aplicador estar vazio.



7. Após a utilização, separe o êmbolo do cilindro para além do ponto de resistência e lave ambos em água morna, utilizando um sabão neutro. Não utilizar detergentes. No fim, enxaguar bem.

NÃO PÔR O APLICADOR EM ÁGUA QUENTE OU A FERVER.

8. O aplicador pode ser montado novamente inserindo o êmbolo no cilindro para além do ponto onde a resistência é sentida.

Eliminar o aplicador quando o tubo estiver vazio.

Para início e continuação do tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, deverá ser usada a menor dose eficaz durante o menor período de tempo possível (ver secção 4.4).

Para as mulheres que não se encontrem a utilizar THS ou para as mulheres que anteriormente utilizavam um produto de THS combinada contínua, o tratamento com Ovestin pode ser iniciado em qualquer dia. As mulheres que anteriormente utilizavam um produto de THS cíclico, devem iniciar o tratamento com Ovestin uma semana após terem completado o ciclo de tratamento.

4.3 Contraindicações

Presença, antecedentes ou suspeita de cancro da mama;

Presença ou suspeita de tumores malignos estrogênio-dependentes (por ex. cancro do endométrio);
Hemorragia genital não diagnosticada;
Hiperplasia endometrial não tratada;
Tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda, embolismo pulmonar) prévio ou actual;
Alterações trombofílicas conhecidas (por ex: défice de proteína C, de proteína S ou de antitrombina, ver secção 4.4);
Doença tromboembólica arterial ativa ou recente (ex. angina, enfarte do miocárdio);
Doença hepática aguda ou antecedentes de doença hepática, até que os valores da função hepática retornem aos valores normais;
Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
Porfíria.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Para o tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, a THS deve ser apenas iniciada quando os sintomas afetam adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos deverá ser efetuada uma análise cuidadosa dos riscos e benefícios, pelo menos, uma vez por ano e a THS deve ser continuada apenas enquanto os benefícios forem superiores aos riscos.

A evidência relativamente aos riscos associados à THS no tratamento da menopausa precoce é limitada. No entanto, devido ao baixo valor do risco absoluto em mulheres mais jovens, a relação benefício-risco para estas mulheres pode ser mais favorável do que para mulheres mais velhas.

Exame médico/acompanhamento clínico:

Antes de se iniciar ou reinstaurar a THS, deverá ser recolhida a história clínica pessoal e familiar completa, conjuntamente com uma observação física geral e ginecológica orientada pelas contra-indicações e precauções de utilização. Durante o tratamento, é recomendada a realização de exames periódicos, cuja frequência e características deverão ser adaptadas a cada mulher. A mulher deverá ser informada sobre quais as alterações ao nível da mama que devem ser reportadas ao seu médico ou enfermeiro (ver abaixo secção “Cancro da mama”). Os exames, incluindo técnicas imagiológicas apropriadas, por exemplo a mamografia, devem ser realizados de acordo com as técnicas de rastreio clínicas atuais e de acordo com as necessidades clínicas individuais.

Situações que necessitam de vigilância médica:

Se alguma das situações abaixo descritas estiver presente, tiver ocorrido previamente e/ou se tiver agravado durante uma gravidez ou tratamento hormonal anterior, a doente deverá ser estreitamente vigiada. Deverá ser tido em conta o facto de poderem ocorrer recorrência ou agravamento das seguintes situações durante o tratamento com Ovestin:

Leiomioma (fibroides uterinos) ou endometriose;
Factores de risco para alterações tromboembólicas (ver abaixo);
Factores de risco para tumores estrogénio-dependentes, por ex. hereditariedade em 1º grau para cancro da mama;
Hipertensão arterial;
Perturbações hepáticas (por ex. adenoma hepático);
Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular;
Litíase biliar;
Enxaqueca ou cefaleias (graves);
Lúpus eritematoso sistémico;
Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver abaixo);
Epilepsia;
Asma;
Otosclerose.

Razões para a descontinuação imediata do tratamento:

O tratamento deve ser descontinuado caso seja detetada uma contra-indicação e nas seguintes situações abaixo referidas:

- Icterícia ou deterioração da função hepática
- Aumento significativo da pressão arterial
- Ocorrência de um novo tipo de enxaquecas
- Gravidez

Hiperplasia e cancro endometrial

De forma a prevenir a estimulação endometrial, a dose diária não deverá exceder 1 aplicação (0,5 mg de estriol) e esta dose máxima não deverá ser administrada durante mais do que algumas semanas. Um estudo epidemiológico demonstrou que o tratamento a longo-prazo com doses baixas de estriol por via oral, mas não por via vaginal, pode aumentar o risco de cancro do endométrio. Este risco aumentou com a duração do tratamento e desapareceu no espaço de tempo de um ano após o tratamento ter terminado. O risco aumentado foi, sobretudo, relativo a tumores menos invasivos e altamente diferenciados. A ocorrência de hemorragias vaginais durante o tratamento deve ser sempre investigada. A mulher deve ser informada para contactar o médico no caso de ocorrerem hemorragias vaginais.

Cancro da mama

Os dados epidemiológicos de uma grande meta-análise sugerem que não há qualquer aumento do risco de cancro da mama em mulheres sem historial de cancro da mama que recebam estrogénios de aplicação vaginal em doses baixas. Desconhece-se se os estrogénios vaginais de dose baixa estimulam a recorrência do cancro da mama.

Associação estrogénio-progestagénio:

O ensaio aleatorizado controlado com placebo Womens's Health Initiative (WHI) e os estudos epidemiológicos são consistentes no que se refere a um aumento do risco de cancro da mama em mulheres a tomar uma associação estrogénio-progestagénio para a THS que se torna aparente após cerca de 3 anos (ver secção 4.8).

Terapêutica com estrogénio isolado:

O ensaio WHI não encontrou aumento do risco de cancro da mama em mulheres histerectomizadas a utilizar THS apenas com estrogénio. Os estudos observacionais têm referido maioritariamente um ligeiro aumento do risco de ter cancro da mama diagnosticado, o qual é substancialmente mais baixo que o observado em utilizadoras de associações estrogénio-progestagénio (ver secção 4.8).

A THS, especialmente em mulheres a tomar uma associação estrogénio-progestagénio, aumenta a densidade das imagens mamográficas o que pode afetar de forma adversa a deteção radiológica de cancro da mama. Estudos clínicos revelaram que a probabilidade de desenvolver densidade mamária aumentada foi menor em mulheres tratadas com estriol do que em mulheres tratadas com outros estrogénios.

Não se sabe se Ovestin tem associado a si o mesmo risco. Num estudo de caso-controlo populacional em 3.345 mulheres com cancro da mama invasivo e 3.454 controlos, mostrou-se que, ao contrário dos outros estrogénios, o estriol não estava associado com o aumento de risco de cancro da mama. No entanto, as implicações clínicas destes achados são ainda desconhecidas. Assim, é importante que informe a mulher acerca do risco de ser diagnosticada com cancro da mama e pesar contra os benefícios conhecidos da THS.

Cancro do ovário

O cancro do ovário é muito mais raro do que o cancro da mama. A utilização a longo prazo (pelo menos 5 a 10 anos) de THS com estrogénio isolado tem sido associado a um ligeiro aumento do risco de cancro do ovário (ver secção 4.8). Alguns estudos, incluindo o ensaio WHI, sugerem que a utilização a longo prazo de THS combinado pode conferir um risco semelhante ou ligeiramente menor (ver secção 4.8). Não se sabe se o uso prolongado de estrogénios de baixa potência (como o Ovestin) confere um risco diferente dos outros medicamentos contendo apenas estrogénio.

Tromboembolismo venoso

A THS está associada a um a um risco 1,3 a 3 vezes superior de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), isto é, trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. A ocorrência deste evento é mais provável no primeiro ano de THS do que nos anos seguintes (ver secção 4.8). Estes estudos não incluíram Ovestin e, na ausência de dados, desconhece-se se o Ovestin comporta o mesmo risco.

Os doentes com estados trombofílicos diagnosticados têm um risco acrescido de TEV e o THS pode aumentar este risco. Consequentemente, o THS é contraindicado nestas doentes (ver secção 4.3).

Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem a utilização de estrogénios, idade avançada, cirurgia major, imobilização prolongada, obesidade (índice de massa corporal > 30 Kg/m²), gravidez/período pós-parto, lúpus eritematoso sistémico (LES) e cancro. Não existe consenso sobre o possível papel das veias varicosas no TEV.

Tal como acontece com todos os doentes no período pós-operatório, é necessário considerar medidas profiláticas para prevenir o TEV após a cirurgia. Se ocorrer imobilização prolongada após uma cirurgia eletiva, é recomendada a suspensão temporária do THS 4 a 6 semanas antes da cirurgia. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher tenha recuperado completamente a mobilidade.

Se o Ovestin for utilizado na indicação " Terapêutica pré e pós-operatória em mulheres pós-menopáusicas submetidas a cirurgia vaginal" deve ser considerada a administração de tratamento profilático para a trombose.

Em mulheres sem antecedentes pessoais de TEV mas com um familiar em primeiro grau com antecedentes de trombose numa idade jovem, pode ser realizado o rastreio após informação cuidadosa relativamente às suas limitações (apenas uma parte das alterações trombofílicas são identificadas pelo rastreio). Se for identificada uma alteração trombofílica que culmina com trombose em membros da família ou se a alteração for considerada "grave" (por exemplo, défice de antitrombina, de proteína S ou de proteína C ou uma combinação de défices), o THS é contraindicado.

As mulheres já submetidas a tratamento com anticoagulantes, deverão ser cuidadosamente avaliadas tendo em conta a relação benefício-risco da utilização da THS.

Se ocorrer TEV após ter sido iniciada a terapêutica com Ovestin, a medicação deverá ser descontinuada. As doentes deverão ser advertidas da necessidade de contactar imediatamente o seu médico se se aperceberem de algum potencial sintoma tromboembólico (como, por ex., inchaço doloroso da perna, dor torácica súbita, dispneia).

Doenças das artérias coronárias (DAC)

Não existe qualquer evidência proveniente de ensaios controlados e aleatorizados de proteção contra o enfarte do miocárdio em mulheres com ou sem DAC existente que receberam THS com uma associação estrogénio-progestagénio ou com estrogénio isolado.

Associação estrogénio-progestagénio

O risco relativo de DAC durante a utilização de THS combinado estrogénio-progestagénio está ligeiramente aumentado. Uma vez que o risco absoluto de DAC no baseline é fortemente dependente da idade, o número de casos adicionais de DAC devido à utilização de estrogénio-progestagénio é muito baixo em mulheres saudáveis que se encontram próximas da menopausa, mas aumentará com o avançar da idade.

Terapêutica com estrogénio isolado

Os dados controlados e aleatorizados não revelam qualquer aumento do risco de DAC em mulheres histerectomizadas a fazer tratamento com estrogénio isolado.

Acidente vascular cerebral (AVC) isquémico

A associação estrogénio-progestagénio e o tratamento com estrogénio isolado estão associados a um aumento de até 1,5 vezes do risco de acidente vascular cerebral isquémico. O risco relativo não altera com a idade ou com o tempo desde a menopausa. No entanto, como o risco basal de AVC é fortemente dependente da idade, o risco global de AVC em mulheres que utilizam THS irá aumentar com a idade (ver secção 4.8).

Uso concomitante de medicamentos para a hepatite C

Durante ensaios clínicos com o regime de associação medicamentosa hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir, os aumentos da ALT superiores a 5 vezes o limite superior normal (LSN) foram significativamente mais frequentes em indivíduos do sexo feminino a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol. Mulheres a utilizar estrogénios que não etinilestradiol, tais como estradiol, estriol e estrogénios conjugados, apresentaram uma taxa de aumento da ALT similar à dos doentes que não receberam quaisquer estrógenos; porém, devido ao número limitado de indivíduos a tomar esses estrogénios, é necessário ter cautela na administração com o regime de associação medicamentosa hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir. (ver secção 4.5).

Outras situações

Os estrogénios podem causar retenção de líquidos e, conseqüentemente, as doentes com insuficiência cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas.

O estriol é um inibidor fraco das gonadotrofinas, não tendo outros efeitos significativos no sistema endócrino.

A utilização de THS não melhora a função cognitiva. Existe alguma evidência de aumento do risco de provável demência em mulheres que iniciam a THS num regime combinado contínuo ou com estrogénio isolado após os 65 anos de idade.

Ovestin não se destina a ser usado como contraceptivo.

Este medicamento contém álcool cetílico e álcool estearílico. Pode causar reações cutâneas locais (por exemplo dermatite de contacto).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Na prática clínica, não foram registados casos de interação entre o Ovestin e outros medicamentos. Embora os dados sejam limitados, podem ocorrer interações entre Ovestin e outros medicamentos. Foram descritas as seguintes interações com o uso de contraceptivos orais combinados, que podem ser também relevantes para o Ovestin.

O metabolismo dos estrogénios pode estar aumentado pelo uso concomitante de indutores das enzimas metabolizadoras de fármacos, especialmente das enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes, (por ex. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e antirretrovirais (por ex. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Embora o ritonavir e o nelfinavir sejam conhecidos como inibidores potentes, quando usados concomitantemente com hormonas esteroides possuem, pelo contrário, propriedades indutoras.

Preparações à base de ervas contendo a erva de S. João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogénios.

Clinicamente, o aumento do metabolismo dos estrogénios pode conduzir a uma diminuição do efeito e a alterações do perfil de hemorragias uterinas.

Durante ensaios clínicos com o regime de associação medicamentosa hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir, os aumentos da ALT superiores a 5 vezes o limite superior normal (LSN) foram significativamente mais frequentes em indivíduos do sexo feminino a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol. Mulheres a utilizar estrogénios que não etinilestradiol, tais como estradiol, estriol e estrogénios conjugados, apresentaram uma taxa de aumento da ALT similar à dos doentes que não receberam quaisquer estrógenios; porém, devido ao número limitado de indivíduos a tomar esses estrogénios, é necessário ter cautela na administração com o regime de associação medicamentosa hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir. (ver secção 4.4.)

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Ovestin não é indicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante a medicação com Ovestin, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente. Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos realizados até à data sobre a exposição fetal inadvertida a estrogénios indicam não existir efeito teratogénico ou fetotóxico.

Amamentação

Ovestin não está indicado no aleitamento. O estriol é excretado no leite materno e pode reduzir a sua produção.

Fertilidade

Ovestin destina-se apenas ao tratamento de mulheres pós-menopáusicas (natural e cirurgicamente induzida).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existe informação que sugira que o Ovestin afete a capacidade de conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Têm sido reportadas as seguintes reações adversas a partir da literatura e da monitorização da farmacovigilância:

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas
Doenças do metabolismo e da nutrição	Retenção de líquidos
Doenças gastrointestinais	Nauseas
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Dor e desconforto mamário Spotting pós-menopáusico Corrimento cervical
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Irritação no local de administração e prurido Sintomas semelhantes à gripe

Estas reacções adversas são normalmente transitórias mas podem ser também indicativas de uma dose demasiado elevada.

Foram notificadas outras reações adversas associadas ao tratamento com estrogénio/progestagénio:

- Neoplasias benignas e malignas dependentes de estrogénios, por exemplo, cancro endometrial. Para informação adicional, ver secções 4.3 Contraindicações e 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização.
- Doença da vesícula biliar
- Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Provável demência numa idade superior a 65 anos (ver secção 4.4).

Cancro do ovário

A utilização a longo prazo de THS com estrogénio isolado e com a associação estrogénio-progestagénio tem sido associada a um risco ligeiramente superior de cancro do ovário. No Estudo Million Women, 5 anos de THS resultaram em 1 caso adicional por 2.500 utilizadoras.

Risco de tromboembolismo venoso

A THS está associada a um risco relativo 1,3-3 vezes superior de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), isto é, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de um evento como este é mais provável no primeiro ano de utilização de THS (ver secção 4.4). Os resultados do estudo WHI são apresentados:

Estudo WHI - Risco adicional de TEV durante 5 anos de utilização

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo durante 5 anos	Risco Relativo e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 utilizadoras de THS
Estrogénio isolado por via oral*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Associação estrogénio-progestagénio por via oral			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

*Estudo em mulheres sem útero

Risco de doença da artéria coronária

O risco de doença da artéria coronária é ligeiramente superior em utilizadoras de THS com estrogénio-progestagénio em associação com idade superior a 60 anos (ver secção 4.4).

Risco de acidente vascular cerebral isquémico

A utilização de terapêutica com estrogénio isolado ou estrogénio-progestagénio em associação está associada a um risco relativo de até 1,5 vezes superior de AVC isquémico. O risco de acidente vascular cerebral hemorrágico não está aumentado durante a utilização da THS.

O risco relativo não é dependente da idade ou da duração de utilização, mas como o risco basal é fortemente dependente da idade, o risco global de AVC em mulheres que utilizam THS irá aumentar com a idade, ver secção 4.4.

Estudos WHI combinados - Risco adicional de AVC isquémico* durante 5 anos de utilização

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo durante 5 anos	Risco Relativo e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 utilizadoras de THS durante 5 anos
---------------------------	---	-------------------------	---

50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
-------	---	---------------	---------

*Não foi efetuada qualquer diferenciação entre AVC isquémico e hemorrágico.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Nos animais, a toxicidade aguda do estriol é muito baixa. Não é provável que se verifique uma sobredosagem com Ovestin creme após aplicação vaginal. No entanto, nos casos em que forem ingeridas grandes quantidades, os sintomas que poderão ocorrer são: náuseas, vómitos e, na mulher, uma hemorragia de privação. Não se conhece nenhum antídoto específico para o estriol. Caso seja necessário, deverá ser instituído um tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas:

Grupo farmacoterapêutico: 7.1.1 - Aparelho geniturinário. Medicamentos de aplicação tópica na vagina. Estrogéneos e Progestagéneos, código ATC: G03CA04

Mecanismo de ação

O Ovestin contém estriol, uma hormona feminina natural. Ao contrário de outros estrogénios, o estriol tem uma duração de ação curta, uma vez que o tempo de retenção no núcleo das células do endométrio é curto. O estriol substitui a perda da produção de estrogénio nas mulheres menopáusicas e alivia os sintomas da menopausa. O estriol é particularmente eficaz no tratamento dos sintomas urogenitais. No caso da atrofia do trato urogenital inferior, o estriol induz a normalização do epitélio urogenital ajudando, assim, a restabelecer a microflora normal e o pH fisiológico na vagina.

Consequentemente, aumenta a resistência das células do epitélio urogenital à infeção e à inflamação, reduzindo as queixas vaginais como a dispareunia, secura, prurido,

infecções vaginais e urinárias, queixas associadas à micção e incontinência urinária ligeira.

Informação de ensaios clínicos

O alívio dos sintomas menopáusicos foi obtido durante as primeiras semanas de tratamento.

Apenas raramente foi reportada a ocorrência de hemorragia vaginal após o tratamento com Ovestin.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A aplicação intravaginal de estriol assegura uma disponibilidade ótima no local de ação. O estriol é, também, absorvido para a circulação sanguínea, o que é demonstrado por uma forte subida dos valores plasmáticos do estriol não conjugado.

Distribuição

Os valores máximos plasmáticos são atingidos 1-2 horas após a aplicação. Após aplicação vaginal de 0,5 mg de estriol, a C_{max} é, aproximadamente, 100 pg/ml, a C_{min} é, aproximadamente, 25 pg/ml e a C_{med} é, aproximadamente, 70 pg/ml. Após 3 semanas de administração diária de 0,5 mg de estriol, via vaginal, a C_{med} diminuiu até 40 pg/ml.

Biotransformação

Quase todo o estriol (90%) liga-se à albumina plasmática e, ao contrário dos outros estrogénios, o estriol quase não se liga à globulina de transporte das hormonas sexuais (SHBG).

O metabolismo do estriol consiste, sobretudo, na conjugação e desconjugação durante a circulação entero-hepática.

Eliminação

O estriol, sendo um produto metabólico final, é excretado principalmente através da urina, sob a forma conjugada. Apenas uma pequena fração ($\pm 2\%$) é excretada através das fezes, principalmente sob a forma de estriol não conjugado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O estriol não demonstrou potencial genotóxico no teste de Ames e teste do micronúcleo. O potencial carcinogénico não foi investigado.

Em estudos de toxicidade sub-crónica ou crónica e toxicidade reprodutiva, o estriol revelou efeitos adversos atribuíveis à sua atividade estrogénica. No rato, a aplicação vaginal de estriol, durante 3 semanas, foi bem tolerada localmente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos Excipientes

Octildodecanol,
Glicerol,
Álcool cetílico,
Álcool estearílico,
Polissorbato 60,
Estearato de sorbitano,
Ácido láctico,
Cloridrato de cloro-hexidina,
Hidróxido de sódio,
Água purificada,
Espermacete sintético

6.2 Incompatibilidades

Não se conhecem.

6.3 Prazo de Validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.
Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O Ovestin creme encontra-se acondicionado em tubos cónicos de alumínio moldável cuja abertura se encontra vedada por uma membrana de alumínio. Os tubos cónicos de alumínio estão providos de uma tampa branca em polietileno.

O aplicador com marcação CE consiste num cilindro de acilonitrilo de estireno e num êmbolo de polietileno.

Cada tubo é embalado conjuntamente com um aplicador numa cartonagem. Um tubo contém 15 g de creme vaginal.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Aspen Pharma Trading Limited

3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 8566307 - 15 g, creme 1mg/g, bisnaga

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de maio de 1983
Data da última renovação: 01 de setembro de 2003
Data de revisão: 01 de setembro de 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2020