



Gador

COLPOESTRIOL[®] ESTRIOL

Venta bajo receta profesional
Industria argentina

Crema vaginal / óvulos

COMPOSICIÓN

Cada 100 g de crema contiene:

Estriol.....100 mg.

Excipientes: Estearato de glicerilo, octil dodecanol, triglicéridos caprico-caprílico, glicerina, polietilenglicol eter del alcohol ceto estearílico, propilenglicol, metil parabeno, propil parabeno, agua purificada.

Cada óvulo contiene:

Estriol.....500 µg.

Excipientes: witepsol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Estrogenoterapia.

INDICACIONES

- Tratamiento de los síntomas de deficiencia de estrógenos vaginales:
 - Tratamiento de los síntomas de la atrofia vaginal debido a la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas.
- Terapia pre y postoperatoria en mujeres postmenopáusicas en cirugía vaginal.
- Como ayuda diagnóstica en caso de frotis cervical atrófico dudoso (Papanicolaou).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

COLPOESTRIOL[®] es un producto con estrógeno que puede ser administrado a mujeres con útero o mujeres histerectomizadas. En mujeres que no tomen terapia hormonal de sustitución o en mujeres que cambian de una terapia hormonal de sustitución continua combinada, el tratamiento puede iniciarse cualquier día. Las mujeres que cambian a partir de un régimen de terapia hormonal de sustitución cíclica deberán iniciar el tratamiento con COLPOESTRIOL[®] una semana después de finalizar el ciclo.

Para COLPOESTRIOL[®] crema y óvulos, la exposición sistémica al estriol permanece cerca del rango postmenopáusico normal cuando se administra dos veces a la semana, no se recomienda añadir un progestágeno.

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible.

Posología

Crema vaginal

COLPOESTRIOL[®] crema vaginal debe colocarse en el interior de la vagina antes de acostarse. Una aplicación (aplicador lleno hasta la marca) contiene 0,5 g de COLPOESTRIOL[®] correspondiente a 500 µg de Estriol.

- Para la atrofia del tracto génito-urinario bajo:

1 aplicación de crema al día durante las primeras semanas (máximo 4 semanas), y en función del alivio de los síntomas, reducir la dosis hasta llegar a una dosis de mantenimiento (por ej., 1 aplicación de crema dos veces por semana).

- Como tratamiento pre y postoperatorio en mujeres postmenopáusicas en cirugía vaginal:

1 aplicación de crema al día las 2 semanas antes de la cirugía; 1 aplicación de crema dos veces por semana durante las 2 semanas después de la operación. Después de la operación, el tratamiento puede comenzarse tan pronto como la aplicación de la crema sea posible, normalmente un mínimo de 2 semanas.

- Como ayuda diagnóstica en caso de frotis cervical atrófico dudoso (Papanicolaou):

1 aplicación de crema al día durante la semana anterior a la realización del siguiente frotis.

En caso de olvido de una dosis, ésta debe administrarse tan pronto como se recuerde, excepto en el caso de que se recuerde en el día de la dosis siguiente. En esta situación, la dosis olvidada debe suprimirse y continuar con el esquema de dosificación habitual. Nunca deben administrarse dos dosis el mismo día.

Óvulos

- Para la atrofia del tracto génito-urinario bajo:

1 óvulo al día durante las primeras semanas (máximo 4 semanas), y en función del alivio de los síntomas, reducir la dosis hasta llegar a una dosis de mantenimiento (por ej., 1 óvulo dos veces por semana).

- Como tratamiento pre y postoperatorio en mujeres postmenopáusicas en cirugía vaginal:

1 óvulo al día las 2 semanas antes de la cirugía; 1 óvulo dos veces por semana durante las 2 semanas después de la operación. Después de la operación, el tratamiento puede comenzarse tan pronto como la aplicación de los óvulos sea posible, normalmente un mínimo de 2 semanas.

- Como ayuda diagnóstica en caso de frotis cervical atrófico dudoso (Papanicolaou):

1 óvulo al día durante la semana anterior a la realización del siguiente frotis.

En caso de olvido de una dosis, ésta debe administrarse tan pronto como se recuerde, excepto en el caso de que se recuerde en el día de la dosis siguiente. En esta situación, la dosis olvidada debe suprimirse y continuar con el esquema de dosificación habitual. Nunca deben administrarse dos dosis el mismo día.

Forma de administración

Crema vaginal

COLPOESTRIOL[®] crema vaginal debe colocarse en el interior de la vagina antes de acostarse. Una aplicación (aplicador lleno hasta la marca) contiene 0,5 g de COLPOESTRIOL[®] correspondiente a 500 µg de Estriol.

Preparación del Aplicador

1. Quite la tapa del tubo, inviértala y úsela para abrir el tubo.
2. Calce y enrosque el aplicador en el tubo, previo retiro del émbolo hasta la marca.
3. Llene el aplicador con la crema hasta la marca presionando el tubo para permitir la salida de la crema.
4. Retire desenroscando el aplicador del tubo y colóquelo la tapa.



Modo de Aplicación

1. Aplicarse la crema a la noche, antes de acostarse.
2. El aplicador debe prepararse en el momento.
3. Recostada, introducir el extremo del aplicador en el interior de la vagina y lentamente empujar el émbolo hasta el fondo, para la completa penetración de la crema.
4. Retirar el aplicador de la vagina, pasando el punto de resistencia y proceder a su limpieza.

Limpieza del Aplicador

Después del uso, lave el aplicador y el émbolo con agua tibia y jabonosa. No use detergentes. Luego enjuague bien. No ponga el aplicador en agua caliente o hirviendo.

Debido a que el tubo contiene 15 g de crema vaginal y la carga de cada aplicador es de 0,5 g, se sugiere que la paciente utilice un mismo aplicador como máximo durante 3 días, higienizándolo luego de cada uso de acuerdo a lo descrito en *Limpieza del Aplicador*, y luego del tercer día descartarlo y comenzar a utilizar uno nuevo.

Óvulos

COLPOESTRIOL® óvulos debe administrarse por vía intravaginal, antes de acostarse.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

COLPOESTRIOL® contiene la hormona femenina natural estríol. Al contrario que otros estrógenos, estríol es un estrógeno de acción breve. Sustituye la falta de producción estrógena. En caso de atrofia vaginal, el estríol aplicado por vía vaginal induce la normalización del epitelio urogenital y ayuda a restaurar la microflora normal y el pH fisiológico de la vagina.

Tratamiento de los síntomas de deficiencia de estrógenos vaginales: el estrógeno aplicado por vía vaginal alivia los síntomas de la atrofia vaginal debido a la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas.

Información de los ensayos clínicos:

- El alivio de los síntomas vaginales se produjo durante las primeras semanas de tratamiento.

Raramente se ha citado sangrado vaginal tras el tratamiento con estríol.

Farmacocinética

Absorción

La administración vaginal de estríol asegura una disponibilidad óptima en el lugar de acción. Estríol también se absorbe a la circulación general, y esto se demuestra por el incremento de los niveles plasmáticos de estríol no conjugado.

Distribución

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 1-2 horas después de la aplicación. Tras la aplicación vaginal de 0,5 mg de estríol la C_{max} es de aproximadamente 100 pg/ml, la C_{min} es aproximadamente de 25 pg/ml y la $C_{promedio}$ es de aproximadamente 70 pg/ml. Después de 3 semanas de administración diaria de 0,5 mg de estríol vaginal, la $C_{promedio}$ disminuye a 40 pg/ml.

En un estudio clínico, 12 semanas después de la administración de estríol crema, los niveles plasmáticos medios medidos 12 horas después de la administración fueron 8,5 pg/ml (rango intercuartil [RIQ], 3,3 - 24,3). Tras una media de 21 meses (RIQ, 9,2 - 38,4) administrándose tres veces por semana, los niveles séricos de estríol en el grupo crónico fueron de 5,5 pg/ml (RIQ, 1,9 - 10,2).

Biotransformación

Casi todo el estríol (90%) se fija a la albúmina plasmática y a diferencia de otros estrógenos, apenas se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). El metabolismo de estríol consiste principalmente en conjugación y desconjugación durante la circulación enterohepática.

Eliminación

El estríol, ya que es un producto metabólico final, se excreta principalmente por la orina en su forma conjugada. Únicamente una pequeña parte ($\pm 2\%$) se excreta por las heces, principalmente como estríol no conjugado.

CONTRAINDICACIONES

- Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo;
- Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (por ej. cáncer de endometrio);
- Hemorragia vaginal no diagnosticada;
- Hiperplasia de endometrio no tratada;
- Tromboembolismo venoso (TEV) o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar);
- Alteración trombofílica conocida (por ej., deficiencia de proteína C, proteína S o de antitrombina);
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (por ej. angina, infarto de miocardio);
- Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas;
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes;
- Porfiria.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la terapia hormonal de sustitución (THS) sólo debe iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos debe realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

La evidencia sobre los riesgos asociados con la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres más jóvenes, el equilibrio entre beneficio y riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que para mujeres de más edad.

Reconocimiento y controles médicos

Antes de iniciar o reinstaurar una THS, debe realizarse una historia clínica completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis), debe tener en cuenta la historia clínica así como las contraindicaciones y las advertencias para el uso de la THS.

Se recomiendan exámenes médicos regulares durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de las condiciones de cada mujer. Debe orientarse a las mujeres acerca de cuáles son los cambios que detecten en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera. Las exploraciones, incluyendo técnicas de imagen apropiadas como la mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso. Se deberá siempre considerar la administración de la menor dosis y la duración de tratamiento más corta.

Condiciones que requieren supervisión

Si aparece cualquiera de estas situaciones, han ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo debe vigilarse estrechamente a la paciente. Las condiciones que seguidamente se enumeran pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con COLPOESTRIOL®, particularmente:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis;
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos;
- Factores de riesgo para tumores estrógeno dependientes, por ej. cáncer de mama en familiares de primer grado;
- Hipertensión arterial;
- Trastornos hepáticos (por ej. adenoma hepático);
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular;
- Colelitiasis;
- Migraña o cefalea (grave);
- Lupus eritematoso sistémico (LES);
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio;
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerosis.

Si se diagnostica un empeoramiento de cualquiera de las condiciones anteriores o se sospecha su aparición durante el tratamiento con THS, deberán reevaluarse los beneficios y riesgos de la THS y en base a ello la pertinencia de continuar el tratamiento.

Razones para suspender la terapia inmediatamente:

Deberá suspenderse el tratamiento si se descubre alguna contraindicación y en cualquiera de las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática;
- Aumento significativo en la presión arterial;
- Aparición por primera vez de cefalea tipo migraña;
- Embarazo.

Hiperplasia y carcinoma endometrial

En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma aumenta cuando los estrógenos sistémicos se administran solos durante períodos prolongados.

Para COLPOESTRIOL® crema y óvulos, la exposición sistémica al estriol permanece dentro del intervalo postmenopáusico normal cuando se administra dos veces a la semana, no se recomienda añadir un progestágeno.

La seguridad endometrial a largo plazo (más de un año) o de uso repetido de los estrógenos administrados por vía vaginal local es incierta. Por lo tanto, si se repite, el tratamiento debe ser revisado al menos una vez al año.

La estimulación estrógena sin oposición puede conducir a una transformación premaligna o maligna en los focos residuales de endometriosis. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se utiliza este producto en mujeres que se han sometido a una histerectomía debido a endometriosis, especialmente si se sabe que tienen endometriosis residual.

Si aparece sangrado o manchado en cualquier momento del tratamiento, se debe investigar el motivo, esto puede incluir una biopsia endometrial para excluir una neoplasia endometrial maligna.

Para evitar la estimulación endometrial, la dosis diaria no debe exceder de 1 aplicación de crema o 1 óvulo al día (0,5 mg de estriol) ni tampoco debe utilizarse esta dosis máxima (1 aplicación de crema o 1 óvulo) durante más de 2-3 semanas (máximo 4 semanas). Un estudio epidemiológico ha mostrado que el tratamiento prolongado con dosis bajas de estriol por vía oral, pero no vaginal, puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio. El riesgo aumentó con la duración del tratamiento y desapareció en el curso de un año después de discontinuarlo. El aumento del riesgo se concentró principalmente en tumores menos invasivos y muy diferenciados.

Los siguientes riesgos se han asociado con la THS sistémica y se aplican en menor medida a COLPOESTRIOL® crema y óvulos cuya exposición sistémica al estriol permanece dentro del intervalo postmenopáusico normal cuando se administra dos veces a la semana. Sin embargo, debe considerarse en caso de uso prolongado o repetido de este medicamento.

Cáncer de mama

Los datos epidemiológicos existentes de un metaanálisis a gran escala no indican ningún aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres sin antecedentes de cáncer de mama que tomen estrógenos aplicados por vía vaginal a dosis bajas. No se sabe si los estrógenos vaginales a dosis bajas estimulan la recidiva del cáncer de mama.

La terapia hormonal de sustitución, especialmente en tratamiento combinado de estrógeno-progestágeno, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede dificultar la detección radiológica del cáncer de mama. En estudios clínicos se ha comunicado que la probabilidad de desarrollar un aumento de la densidad mamográfica era menor en sujetos tratados con estriol que en sujetos tratados con otros estrógenos.

No se conoce si COLPOESTRIOL® supone el mismo riesgo. En varios estudios caso-control basados en población, no se encontró una asociación del estriol con el aumento del riesgo de cáncer de mama, como sucede con otros estrógenos. Sin embargo, las implicaciones clínicas de estos resultados todavía son desconocidas. Por tanto, es importante que este riesgo de diagnóstico de cáncer de mama se discuta con la paciente y se sopesa frente a los beneficios conocidos de la THS.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama.

La evidencia epidemiológica de un metaanálisis amplio sugiere un riesgo ligeramente mayor en mujeres que toman THS sistémica solo con estrógenos, que se vuelve evidente dentro de los primeros 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de detener el tratamiento.

Tromboembolismo venoso

La THS sistémica se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS que posteriormente. Deberá evaluarse cuidadosamente en consulta con la paciente el balance riesgo/beneficio de la THS cuando esté presente algún factor de riesgo de aparición de TEV que no constituya una contraindicación.

Las pacientes con patologías trombofílicas conocidas tienen un mayor riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. La THS está contraindicada en estas pacientes.

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilidad prolongada, obesidad (ICM >30 Kg/m²), embarazo/postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV.

Al igual que para todas las pacientes en postoperatorio, debe considerarse la adopción de medidas profilácticas tras la cirugía para prevenir el TEV. Si tras una cirugía programada sigue un período de inmovilización prolongada se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento de 4 a 6 semanas antes de la intervención quirúrgica. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado completamente la movilidad.

Si COLPOESTRIOL® se utiliza para la indicación "terapia pre y postoperatoria en mujeres postmenopáusicas en cirugía vaginal" debe considerarse la adopción de un tratamiento profiláctico contra la trombosis.

A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con un historial de trombosis en edad temprana, se les puede ofrecer un cribado después un asesoramiento detallado con respecto a sus limitaciones (sólo una parte de las anomalías trombofílicas son identificadas mediante cribado). En caso de que se detecte una anomalía trombofílica que produce trombosis en algunos miembros de la familia o si la anomalía es "grave" (por ej., deficiencia de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de anomalías), la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya estén recibiendo un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y los riesgos de la THS antes de comenzar el tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV tras iniciar el tratamiento. Las mujeres deben ser advertidas de que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (por ej. tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad cardiovascular

Terapia de estrógeno sólo: datos de estudios aleatorizados y controlados no encontraron un mayor riesgo de arteriopatía coronaria en mujeres histerectomizadas en terapia de estrógeno sólo sistémica.

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia con estrógeno sólo sistémica, está asociada con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo relativo no cambia con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de accidente cerebrovascular está claramente relacionado con la edad, el riesgo total en mujeres usuarias de THS aumenta con la edad.

Uso concomitante de medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con la pauta de medicamentos combinados ombitasvir hidrato/paritaprevir hidrato/ritonavir con o sin dasabuvir, se produjeron elevaciones de ALT de más de 5 veces el límite superior normal. Estos aumentos de ALT fueron significativamente más frecuentes en sujetos femeninos que utilizaban medicamentos que contienen etinilestradiol. En contraste, la tasa de aumento de ALT en sujetos femeninos con otros tipos de estrógenos, como estradiol, estriol y estrógenos conjugados, fue similar a la tasa observada en los sujetos que no estaban usando medicamentos que contenían estrógenos. No obstante, como el número de sujetos que toman estos otros estrógenos es limitado, se recomienda precaución en la administración conjunta con la pauta de medicamentos combinados ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir.

Otras condiciones

Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos.

Las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente deberán ser estrechamente vigiladas durante el tratamiento sustitutivo con estrógenos u hormonas, dado que se han descrito raramente casos de elevaciones importantes de triglicéridos plasmáticos, que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis con el tratamiento oral con estrógeno en pacientes con esta alteración. Los estrógenos aumentan la unión de globulina tiroidea (TBG), dando lugar a niveles aumentados de hormona tiroidea circulante, como refleja la PBI (yodo ligado a proteína), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La recaptación de T3 está disminuida, lo que refleja el aumento de TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Las concentraciones séricas de otras proteínas de unión pueden también verse modificadas, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG), la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), lo que dará lugar a una elevación de los niveles de corticosteroides y esteroides séricos respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina o ceruloplasmina, pueden verse también incrementadas.

La THS no mejora la función cognitiva. Existen datos que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan el tratamiento continuo combinado o con estrógeno sólo después de los 65 años.

Deberá advertirse a las mujeres que COLPOESTRIOL® no está destinado para uso anticonceptivo.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad

COLPOESTRIOL® solamente está indicado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas (natural o inducida quirúrgicamente).

Embarazo

COLPOESTRIOL® no debe utilizarse durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con COLPOESTRIOL®, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha en los que se refería una exposición fetal inadvertida a estrógenos no mostraron efectos teratogénicos o fetotóxicos.

Lactancia

COLPOESTRIOL® no está indicado durante la lactancia. El estriol se excreta en la leche materna y puede disminuir la producción de leche.

INTERACCIONES

Debido a la administración vaginal y la absorción sistémica mínima, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con COLPOESTRIOL®. Sin embargo, deben considerarse las interacciones con otros tratamientos vaginales aplicados localmente.

Las siguientes interacciones se han descrito con el uso de anticonceptivos orales combinados y podrían ser relevantes también para COLPOESTRIOL®.

El metabolismo de los estrógenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias que se conoce que inducen las enzimas metabolizadoras de fármacos, específicamente las enzimas del citocromo P450, tales como anti-convulsivantes (por ej. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y anti-infecciosos (por ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Se deberá tener precaución si la mujer está tomando inhibidores de la proteasa (por ej. ritonavir y nelfinavir), que son inhibidores potentes de las enzimas del citocromo P450, pero por el contrario, muestran propiedades inductoras cuando se utilizan de forma concomitante con hormonas esteroideas.

Las preparaciones a base de plantas medicinales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos. Clínicamente, un aumento en el metabolismo de los estrógenos puede traducirse en una reducción del efecto y en cambios en el patrón de los sangrados uterinos.

Durante los ensayos clínicos con la pauta de medicamentos combinados ombitasvir hidrato/paritaprevir hidrato/ritonavir con o sin dasabuvir, se produjeron elevaciones de ALT de más de 5 veces el límite superior normal. Estos aumentos de ALT fueron significativamente más frecuentes en sujetos femeninos que utilizaban medicamentos que contienen etinilestradiol. En contraste, la tasa de aumento de ALT en sujetos femeninos con otros tipos de estrógenos, como estradiol, estriol y estrógenos conjugados, fue similar a la tasa observada en los sujetos que no estaban usando medicamentos que contenían estrógenos. No obstante, como el número de sujetos que toman estos otros estrógenos es limitado, se recomienda precaución en la administración conjunta con la pauta de medicamentos combinados ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir.

REACCIONES ADVERSAS

Se han notificado en la literatura y la farmacovigilancia las siguientes reacciones adversas:

Sistema orgánico	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Molestia en mama y dolor de mama Manchado postmenopáusico Flujo vaginal	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Irritación de la zona de aplicación y prurito en la zona de aplicación	Poco frecuentes
	Síntomas pseudogripales	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Raras
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Raras
Trastornos vasculares	Hipertensión Calambres en las piernas	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres en las piernas	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Retención de líquidos	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Estas reacciones adversas normalmente son transitorias, pero pueden ser indicativas de que la dosificación es demasiado alta.

Efectos de clase asociados a la THS sistémica

Los siguientes riesgos se han asociado con la THS sistémica y se aplican en menor medida a COLPOESTRIOL® crema y óvulos cuya exposición sistémica al estriol permanece dentro del intervalo postmenopáusico normal cuando se administra dos veces a la semana.

Cáncer de ovario

El uso de la THS sistémica se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de recibir un diagnóstico de cáncer de ovario. Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó de un aumento del riesgo de cáncer de ovario en mujeres que actualmente usan THS sistémica, en comparación con mujeres que nunca han usado THS (RR 1,43, IC del 95% 1,31-1,56). Para las mujeres de 50 a 54 años tomando THS durante 5 años, esto resulta aproximadamente 1 caso extra por cada 2.000 usuarias. En mujeres de 50 a 54 años que no toman THS, aproximadamente se diagnosticará cáncer de ovario a 2 mujeres de cada 2000 durante un período de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS sistémica se asocia con un aumento del riesgo relativo de 1,3 a 3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con terapia hormonal de sustitución. Los datos de los ensayos WHI se presentan a continuación:

Ensayo WHI – Riesgo adicional de TEV tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en grupo placebo en un período de 5 años	Cociente de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
Estrógeno sólo (oral)*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

* Ensayo en mujeres histerectomizadas.

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

La THS sistémica está asociada con un aumento relativo del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no se incrementa durante el uso de la THS. El riesgo relativo no depende de la edad o la duración del uso, sin embargo, como el riesgo basal está claramente relacionado con la edad, el riesgo total de accidente cerebrovascular en mujeres en THS aumenta con la edad.

Ensayo combinado WHI – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en grupo placebo en un período de 5 años	Cociente de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en un período de 5 años
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y el ictus hemorrágico.

Se han descrito otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento sistémico de estrógeno/progestágeno:

- Neoplasias estrógeno-dependientes benignas o malignas, por ej. cáncer de endometrio.
- No se conoce con certeza la seguridad endometrial a largo plazo o con el uso repetido de estrógenos vaginales de uso tópico. Por lo tanto, en el caso de que se repitiera el tratamiento, éste debe ser revisado al menos una vez al año, prestando especial atención a cualquier síntoma de la hiperplasia o carcinoma endometrial.

- Alteraciones subcutáneas y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular, dermatitis de contacto, alteraciones de la pigmentación, prurito generalizado y exantema.
- Alteración de la vesícula biliar.
- Probable demencia a partir de los 65 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

SOBREDOSIS

La toxicidad aguda del Estriol en animales es muy baja. La sobredosis con COLPOESTRIOL® crema vaginal u óvulos luego de la administración vaginal es improbable. Sin embargo, si grandes cantidades son ingeridas, los síntomas probables son náuseas, vómitos y sangrado por supresión. No se conoce antídoto específico. Si es necesario se debe instituir un tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología (CIAT), Tel. 1722.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 15 g de crema vaginal con 10 aplicadores.

Envases conteniendo 10 óvulos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Cema: conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30° C. No congelar.

Óvulos: conservar a temperatura ambiente entre 15 y 25° C. No congelar.

NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

32206-004



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado n° 50392.
Elaborado por Laboratorios Temis Lostaló S.A., Zepita 3178 (C1285ABF)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
Director Técnico: Pablo Stahl, Farmacéutico.

En Uruguay: Importador y Representante
Laboratorio Gador S.A. N° 259
La Paz 2257 - Montevideo - Tel. 2401 64 44 - Email: uy-info@gador.com
D.T. Quím. Farm. Christian Díaz
Reg. M.S.P. N° 44272 y 44273 - Ley 15443