

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ovestinon 1 mg/g crema vaginal

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de crema contiene 1 mg de estriol.

Excipientes: alcohol cetílico, alcohol estearílico y otros excipientes.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema vaginal. Es una masa homogénea, suave, de color blanco a casi blanco de consistencia cremosa.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- **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 (Papanicolau).

#### 4.2. Posología y forma de administración

Ovestinon es un producto con estrógeno que puede ser administrado a mujeres con útero o mujeres histerectomizadas.

##### Posología

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 ejemplo, 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 (Papanicolau):

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

##### En caso de olvido de una dosis

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.

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 (ver también sección 4.4).

Para Ovestinon crema y óvulos, la exposición sistémica al estriol permanece cerca del rango postmenopáusico normal cuando se administran dos veces a la semana, no se recomienda añadir un progestágeno (pero ver sección 4.4).

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 Ovestinon una semana después de finalizar el ciclo.

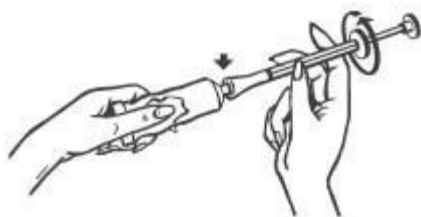
### Forma de administración

Ovestinon 1 mg/g crema vaginal debe administrarse por vía intravaginal. 1 aplicación de crema antes de acostarse.

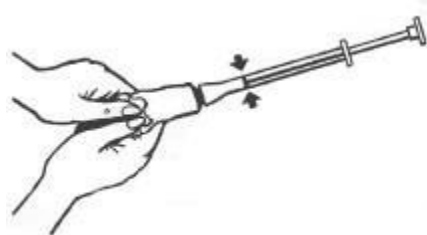
Una aplicación (aplicador lleno hasta la marca) contiene 0,5 g de Ovestinon 1 mg/g crema vaginal, que corresponde a 0,5 mg de estriol.

Instrucciones de uso para la paciente:

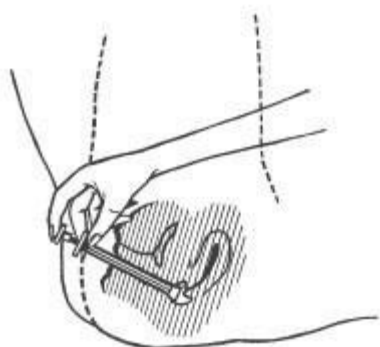
1. Destapar el tubo, invertir el tapón y utilizar la punta aguda para abrir el precinto del tubo.
2. Tirar del émbolo del aplicador hasta la marca y enroscarlo en el tubo. Asegúrese de que el émbolo está completamente insertado en el cilindro.



3. Apretar el tubo lentamente hasta que penetre suficiente crema en el aplicador para llenarlo hasta la marca (marca roja, vea las flechas en el dibujo inferior).



4. Desenroscar el aplicador y volver a tapar el tubo.
5. Para aplicar la crema, acostarse e introducir el extremo del aplicador profundamente en la vagina
6. Empujar lentamente el émbolo hasta que el aplicador quede vacío.



7. Después de usarlo, sacar el émbolo completamente, pasando el punto de resistencia y lavarlo con el aplicador en agua jabonosa templada, enjuagando bien a continuación. No usar detergentes.

#### NO PONER EL APLICADOR EN AGUA CALIENTE O HIRVIENDO

8. El aplicador puede volverse a encajar insertando completamente el émbolo en el cilindro, pasando el punto de resistencia.

Deseche el aplicador una vez que el tubo esté vacío.

### 4.3. Contraindicaciones

- Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo;
- Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (p. 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 ejemplo, deficiencia de proteína C, proteína S o de antitrombina, ver sección 4.4);
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. 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 incluidos en la sección 6.1;
- Porfiria.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- 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 (ver “Cáncer de mama” más adelante). 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 Ovestinon, particularmente:
  - Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis;
  - Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación);
  - Factores de riesgo para tumores estrógeno dependientes, por ejemplo cáncer de mama en familiares de primer grado;
  - Hipertensión arterial;
  - Trastornos hepáticos (por ejemplo adenoma hepático);
  - Diabetes mellitus con o sin afectación vascular;
  - Colelitiasis;
  - Migraña o cefalea (grave);
  - Lupus eritematoso sistémico (LES);
  - Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación);
  - 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 Ovestinon 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 estrogénica 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 al día (0,5 mg de estriol) ni tampoco debe utilizarse esta dosis máxima (1 aplicación de crema) 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 Ovestinon 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 Ovestinon 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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.3).
- Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilidad prolongada, obesidad ( $ICM > 30 \text{ Kg/m}^2$ ), 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 recobrado completamente la movilidad.
- Si Ovestinon 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 ejemplo, 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 (p. 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 (ver sección 4.8).

### 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. (Ver sección 4.5).

### 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 Ovestinon no está destinado para uso anticonceptivo.
- Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario o adquirido.
- 

### Información importante sobre algunos de los componentes de Ovestinon 1 mg/g crema vaginal

Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) porque contiene alcohol cetílico y alcohol estearílico.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Debido a la administración vaginal y la absorción sistémica mínima, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con Ovestinon. 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 Ovestinon.

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 anticonvulsivantes (p. ej. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Se deberá tener precaución si la mujer está tomando inhibidores de la proteasa (p. 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 contengan 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. (Ver sección 4.4).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Fertilidad

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

##### Embarazo

Ovestinon no debe utilizarse durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con Ovestinon, éste debe interrumpirse inmediatamente. 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 teratógenos o fetotóxicos.

##### Lactancia

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

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No hay información que sugiera que Ovestinon afecte a la capacidad para conducir o para utilizar máquinas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

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

Las frecuencias se definen a continuación:

Muy frecuentes: ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes: ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes: ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras: ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras: ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

| Sistema orgánico  | Reacciones adversas   | Frecuencia             |
|---|---|------------------------|
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                   | Molestia en mama y dolor de mama<br>Manchado postmenopáusico<br>Flujo vaginal | Poco frecuentes        |
|   | Sensación de ardor genital<br>Sensación de escozor vulvovaginal               | Frecuencia no conocida |
| 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   | Frecuencia no conocida |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Cefalea   | Raras                  |
| Trastornos oculares   | Alteraciones visuales   | Raras                  |
| Trastornos vasculares   | Hipertensión  | Raras                  |
|   | Calambres en las piernas  |                        |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Calambres en las piernas  | Raras                  |
| Trastornos renales y urinarios                                    | Disuria   | Frecuencia no conocida |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      | Retención de líquidos   | Frecuencia no conocida |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náuseas   | Frecuencia no conocida |

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 Ovestinon 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 (ver sección 4.4).

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 que tomando THS 5 años de, esto resulta en

aproximadamente 1 caso extra por cada 2.000 usuarios. 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 (ver sección 4.4). 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 |
|-------------------------------|--|-----------------------------|--|
| <b>Estrógeno sólo (oral)*</b> |  |                             |  |
| 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 (ver sección 4.4).

#### **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, p. 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. Ver más información en las secciones 4.3 y 4.4.
- 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 (ver sección 4.4).

#### 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 a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

La toxicidad aguda de estriol en animales es muy baja. La sobredosificación con Ovestinon tras administración vaginal es improbable. Sin embargo, si se ingieren grandes cantidades de estriol pueden aparecer náuseas, vómitos y sangrado por privación en mujeres. No se conoce un antídoto específico. Puede administrarse tratamiento sintomático en caso necesario.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Estrógenos. Estrógenos naturales y semisintéticos, monofármacos, código ATC: G03CA04.

#### Mecanismo de acción

Ovestinon contiene la hormona femenina natural estriol. Al contrario que otros estrógenos, estriol es un estrógeno de acción breve. Sustituye la falta de producción estrogénica. En caso de atrofia vaginal, el estriol 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 Ovestinon.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

La administración vaginal de estriol asegura una disponibilidad óptima en el lugar de acción. Estriol también se absorbe a la circulación general, y esto se demuestra por el incremento de los niveles plasmáticos de estriol 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 estriol 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 estriol vaginal, la  $C_{promedio}$  disminuye a 40 pg/ml.

En un estudio clínico, 12 semanas después de la administración de estriol 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 estriol en el grupo crónico fueron de 5,5 pg/ml (RIQ, 1,9 - 10,2).

### Biotransformación

Casi todo el estriol (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 estriol consiste principalmente en conjugación y desconjugación durante la circulación enterohepática.

### Eliminación

El estriol, 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 estriol no conjugado.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Dado que estriol es una hormona natural presente de forma continuada en el organismo femenino durante los años fértiles, no se realizó un desarrollo toxicológico de este principio activo.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

octildodecanol  
cera de ésteres cetílicos  
glicerol (E-422)  
alcohol cetílico  
alcohol estearílico  
polisorbato 60  
estearato de sorbitán  
ácido láctico  
dihidrocloruro de clorhexidina  
hidróxido de sodio  
agua purificada

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25° C.  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Tubos de aluminio con barniz interior y tapón de rosca de polietileno, envasados en cajas de cartón. Cada caja contiene un tubo con 15 g de crema y un aplicador. El aplicador de plástico es un cuerpo de estireno acrilonitrilo y un émbolo de polietileno.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ASPEN PHARMA TRADING LTD  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublín 24  
Irlanda

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

61533

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

22 de diciembre de 1998

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2026