



333251



333251

# Colpoestriol

## Estriol

### óvulos - crema vaginal

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA  
MÉDICA - VIA DE ADMINISTRACIÓN: VAGINAL

#### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

**Cada 100 g de crema vaginal, contiene:**

Estriol 0,10 g

Excipientes: Metilparabeno 0,18 g; Propilparabeno 0,10 g; Estearato de glicerilo 16,00 g; Polietilenglicol éter del alcohol cetosteárilico 10,00 g; 2-octyldodecanol 10,00 g; Triglicéridos del ácido cáprico y caprílico 10,00 g; Glicerina 5,00 g; Agua purificada 44,62 g; Propilenglicol 4,00 g

**TOTAL 100,00 g**

#### **Cada óvulo contiene:**

Estriol 0,500 mg

Excipientes: Withepsol S 58 c.s.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Estrogenoterapia. ATC: G03CA04

#### INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

• Atrofia del aparato genital femenino bajo, relacionada con deficiencia estrogénica, en particular:

- tratamiento de molestias vaginales tales como dispareunia, sequedad y prurito.

- prevención de infecciones recurrentes de la vagina y aparato genital bajo.

- manejo de molestias miccionales (tales como frecuencia aumentada y disuria) e incontinencia urinaria leve.

• Tratamiento pre y postoperatorio en mujeres postmenopáusicas sometidas a cirugía vaginal.

• Ayuda diagnóstica en caso de frotis cervical atrofico dudoso (Papanicolau)

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Farmacodinamia

COLPOESTRIOL crema vaginal / óvulos contienen la hormona natural femenina estriol.

El estriol reemplaza la pérdida de producción de estrógenos en mujeres postmenopáusicas y alivia los síntomas menopáusicos.

El estriol es particularmente efectivo en el tratamiento de síntomas urogenitales. En caso de atrofia del tracto urogenital inferior, el estriol induce la normalización del epitelio urogenital y así ayuda a restaurar la microflora normal y el pH fisiológico de la vagina. Como consecuencia, aumenta la resistencia de las células epiteliales urogenitales a la infección e inflamación, reduciendo síntomas vaginales como dispareunia, sequedad, prurito, infecciones vulvo-vaginales y urinarias, trastornos miccionales e incontinencia urinaria leve.

A diferencia de otros estrógenos, el estriol tiene corta duración de acción, ya que sólo tiene un breve tiempo de retención en los núcleos de las células endometriales. Por tal motivo, no se espera que se produzca proliferación endometrial cuando se administra la dosis diaria total recomendada en una sola vez.

En consecuencia, no es necesaria la administración cíclica de un progestágeno, y las hemorragias por privación postmenopáusica no ocurren. Sin embargo, en aquellas mujeres con útero intacto que reciben más de una aplicación (0,5 mg de estriol) o un óvulo por día o si la dosis diaria se administra en forma fraccionada, se recomienda el agregado cíclico de progestágenos.

Además, se demostró que el estriol no aumenta la densidad mamográfica.

El alivio de los síntomas se logra durante las primeras semanas de tratamiento.

Sólo en raras ocasiones se ha informado sangrado vaginal después del tratamiento con estriol vagina

#### Farmacocinética:

La administración intravaginal de estriol asegura una óptima disponibilidad en el sitio de acción.

El estriol se absorbe también hacia la circulación general, como lo muestra una elevación aguda de los niveles plasmáticos de estriol no conjugado. Los niveles máximos se alcanzan 1 - 2 horas después de la aplicación.

Casi todo el estriol (90 %) está unido a la albúmina plasmática y a diferencia de otros estrógenos, el estriol apenas se liga a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). El metabolismo del estriol consiste principalmente en la conjugación y deconjugación durante la circulación enterohepática. El estriol, producto metabólico final, es principalmente excretado por vía urinaria en su forma conjugada. Sólo una pequeña parte (alrededor del 2 %) se excreta por vía fecal, principalmente como estriol no conjugado.

#### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

COLPOESTRIOL es un producto para uso por vía intravaginal.

##### Posología:

• Para atrofia del tracto urogenital inferior:

- 1 aplicación / 1 óvulo por día durante las primeras semanas (como máximo 4 semanas), seguido de una reducción gradual de la frecuencia de administración, basada en el alivio de los síntomas, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento (como máximo 1 aplicación / óvulo 2 veces por semana).

• **Para tratamiento pre y postoperatorio en mujeres postmenopáusicas sometidas a cirugía vaginal:**

- 1 aplicación / 1 óvulo por día durante las 2 semanas previas a la cirugía,

- 1 aplicación / 1 óvulo 2 veces por semana en las 2 semanas posteriores a la cirugía.

• **Como ayuda diagnóstica en el caso de un frotis cervical atrófico dudoso:**

- 1 aplicación / 1 óvulo día por medio durante la semana anterior a la obtención del frotis.

La dosis que no se aplique en el horario habitual por olvido deberá ser administrada apenas se recuerde. Si esto ocurre el día de la dosis siguiente se omitirá la dosis olvidada y se continuará con el esquema posológico habitual. Nunca se deben administrar dos dosis el mismo día.

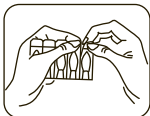
Para iniciar y continuar el tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, se deberá utilizar la dosis efectiva mínima durante el periodo más corto (*ver también PRECAUCIONES*). En mujeres que no reciben TRH o en mujeres que cambian de un producto de TRH combinado continuo, el tratamiento con COLPOESTRIOL puede ser iniciado cualquier día. Las mujeres que cambian de un régimen cíclico de TRH deberán comenzar el tratamiento con COLPOESTRIOL al día siguiente de finalizado el ciclo.

**Forma de administración:** Se deben dar las siguientes instrucciones de uso a las pacientes.

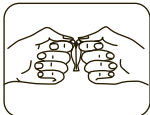
• **Cómo aplicar los óvulos:**

Entreabrir la región vulvar con los dedos y colocar el óvulo en el interior de la vagina, suave y delicadamente dejando que se deslice por sí mismo.

Retirar un óvulo por la línea de corte.



Separar los bordes libres del envoltorio y retirar el óvulo.



Acostarse y colocar el óvulo profundamente dentro de la vagina. Colocar en el exterior, algodón o una toalla higiénica.



• **Cómo aplicar la crema:**

Use el aplicador suministrado con el producto para introducir la crema en la vagina.

Un momento apropiado para la administración de COLPOESTRIOL es al acostarse.

Cada dosis debe prepararse en el momento de la administración.

Use el siguiente procedimiento para administrar la dosis correcta de COLPOESTRIOL:

1- Desenrosque la tapa del pomo, inviértala y úsela para abrir el orificio del pomo.



2- Enrosque el extremo del aplicador acoplándolo en la boca del pomo



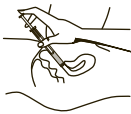
3- Mediante presión cuidadosa del tubo, llenar el aplicador hasta que el émbolo se haya desplazado hasta el tope.



4- Desenrosque el aplicador del pomo y coloque nuevamente la tapa.



5- Acuéstese e introduzca el aplicador profundamente en la vagina. Presione el émbolo del aplicador hasta el fondo.



6- Retire el aplicador.

#### Limpieza del Aplicador:

Después del uso, tire del émbolo firmemente hasta extraerlo del cuerpo del aplicador. 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. Vuelva a armar el aplicador introduciendo el émbolo hasta el fondo dentro del cuerpo del aplicador.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

- Tumores malignos estrógeno-dependientes (por ejemplo, cáncer de endometrio).
- Sangrado genital no diagnosticado.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Antecedentes o presencia de tromboembolismo venoso (trombosis de venas profundas, embolismo pulmonar) idiopático.
- Tromboembolismo arterial (por ejemplo, angina, infarto de miocardio) activo o reciente.
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras no se normalicen las pruebas de la función hepática.
- Hipersensibilidad conocida a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Porfiria.
- Embarazo y lactancia.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

##### **Para el tratamiento de los síntomas**

**postmenopáusicos:** Sólo se deberá iniciar la TRH para síntomas que afectan adversamente la calidad de vida. En todos los casos, se deberá realizar una evaluación cuidadosa de los riesgos y los beneficios por lo menos una vez al año y se deberá continuar con la TRH sólo en la medida en que el beneficio sea superior al riesgo.

**Examen médico/seguimiento:** Antes de iniciar o reinstaurar la TRH, se deberá elaborar una historia clínica personal y familiar completa. El examen físico (incluyendo pélvico y mamario) deberá ser orientado por dichos antecedentes y por las contraindicaciones y las precauciones de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan controles periódicos, cuya frecuencia y naturaleza se adaptarán a cada mujer. Se deberá informar a la paciente acerca de qué cambios en la mama deberá informar a su médico (ver Cáncer de mama).

Las pruebas, incluyendo mamografía, deberán realizarse de acuerdo con las prácticas de detección

actualmente aceptadas, modificadas según las necesidades clínicas de la paciente.

**Condiciones que requieren supervisión:** Si cualquiera de las siguientes condiciones aparece, ha ocurrido anteriormente, y/o se ha agravado durante el embarazo o un tratamiento hormonal anterior, la paciente deberá ser supervisada cuidadosamente. Se deberá tener en cuenta que estas condiciones pueden ocurrir o agravarse durante el tratamiento con COLPOESTRIOL, en particular en casos de:

- Leiomioma (miomas uterinos) o endometriosis.
- Antecedentes de trastornos tromboembólicos o factores de riesgo para los mismos (ver más adelante).
- Factores de riesgo para tumores estrógeno-dependientes, por ejemplo, familiar en primer grado con cáncer de mama.
- Hipertensión.
- Trastornos hepáticos (por ejemplo, adenoma hepático).
- Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular.
- Colelitiasis.
- Migraña o cefalea (severa).
- Lupus eritematoso sistémico.
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver más adelante).
- Epilepsia.
- Asma.
- Otosclerosis.

#### **Razones para la interrupción inmediata del tratamiento:**

El tratamiento deberá ser discontinuado si se descubre una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática.
- Aumento significativo de la presión arterial.
- Aparición de cefalea tipo migrañosa.
- Embarazo.

**Hiperplasia endometrial:** Con el fin de prevenir la estimulación endometrial, la dosis diaria no deberá exceder 1 aplicación/1 óvulo (0,5 mg de estriol), ni se deberá utilizar esta dosis máxima durante varias semanas.

**Cáncer de mama:** Un estudio aleatorizado controlado con placebo, el estudio Iniciativa de Salud para las Mujeres (WHI), y estudios epidemiológicos, incluyendo el Estudio del Millón de Mujeres (MWS), han informado un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que usan estrógenos, combinaciones de estrógeno-progestágeno o tibolona para TRH durante varios años (ver REACCIONES ADVERSAS). Para todas las TRH, el exceso de riesgo se torna evidente a los pocos años de uso y aumenta con la duración del tratamiento, pero vuelve a los valores basales pocos años (como máximo 5) después de interrumpir el tratamiento.

En el MWS, el riesgo relativo de cáncer de mama con estrógenos equinos conjugados (CEE) o estradiol (E2) fue mayor cuando se agregó un progestágeno, ya sea de manera secuencial o continua, e independientemente del tipo de progestágeno. No se demostró diferencia en el riesgo entre las diferentes vías de administración.

En el estudio WHI, el empleo de estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (CEE + MPA) en forma combinada y continua estuvo asociado con cánceres de mama ligeramente más grandes y con metástasis en ganglios linfáticos locales más frecuentes en comparación con placebo.

Se desconoce si COLPOESTRIOL conlleva el mismo riesgo.

En un estudio poblacional de casos y controles reciente, realizado en 3.345 mujeres con cáncer de mama invasivo y 3.454 controles, se halló que el estriol no estaba asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama, a diferencia de otros estrógenos. Sin embargo, aún se desconocen las implicancias clínicas de estos hallazgos.

Por lo tanto, es importante que el riesgo de cáncer de mama sea discutido con la paciente y considerado frente a los beneficios conocidos de la TRH.

**Tromboembolismo venoso:** La TRH está asociada con mayor riesgo relativo de tromboembolismo venoso (TEV), es decir trombosis de venas profundas o embolismo pulmonar. Un estudio aleatorizado controlado y estudios epidemiológicos hallaron un riesgo 2 - 3 veces mayor para las usuarias en comparación con las no usuarias. Para las no usuarias se estima que la cantidad de casos de TEV que ocurrirán en un periodo de 5 años es de alrededor de 3 cada 1.000 mujeres de 50 - 59 años de edad y 8 de cada 1.000 mujeres de 60 - 69 años de edad. Se estima que en las mujeres sanas que utilizan TRH durante 5 años, la cantidad de casos adicionales de TEV en un periodo de 5 años será de 2 a 6 (mejor estimado = 4) cada 1.000 mujeres de 50 - 59 años de edad y de 5 a 15 (mejor estimado = 9) cada 1.000 mujeres de 60 - 69 años de edad.

La aparición de dicho evento es más probable durante el primer año de la TRH que con posterioridad. Estos estudios no incluyeron COLPOESTRIOL y, en ausencia de datos, se desconoce si COLPOESTRIOL conlleva el mismo riesgo.

Los factores de riesgo generalmente reconocidos para TEV incluyen antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) y lupus eritematoso sistémico. No existe consenso acerca del papel de las venas varicosas en el TEV.

Las pacientes con antecedentes de TEV recurrente o estados protrombóticos conocidos tienen mayor riesgo de TEV. La TRH puede contribuir a este riesgo.

Los antecedentes personales o los antecedentes familiares firmes de tromboembolismo o aborto espontáneo recurrente deberán ser investigados para excluir una predisposición trombofílica. Hasta que se haya realizado una evaluación minuciosa de los factores trombofílicos o se haya iniciado tratamiento anticoagulante, el uso de TRH en estas pacientes deberá considerarse contraindicado. Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante requieren consideración cuidadosa de la relación beneficio/riesgo del uso de TRH.

El riesgo de TEV puede aumentar transitoriamente con la inmovilización prolongada, un traumatismo importante o cirugía mayor. Como en todos los pacientes postoperatorios, se deberá prestar rigurosa atención a las medidas profilácticas para prevenir el TEV luego de una cirugía. Cuando la inmovilización prolongada es probable después de una cirugía electiva, en especial cirugía abdominal o cirugía ortopédica de los miembros inferiores, se deberá considerar suspender temporalmente la TRH 4 a 6 semanas antes de la cirugía y reiniciarla sólo después de que la mujer haya recuperado la movilidad por completo.

Si se desarrolla TEV después de iniciar el tratamiento con COLPOESTRIOL, el fármaco deberá ser discontinuado. Se deberá indicar a las pacientes que se comuniquen con el médico inmediatamente cuando perciban un posible síntoma tromboembólico (por ejemplo, edematización dolorosa de una pierna, dolor torácico repentino, disnea).

**Arteriopatía Coronaria (AC):** En los estudios aleatorizados controlados no se ha demostrado beneficio cardiovascular con el uso de CEE y MPA en forma combinada continua. Dos estudios clínicos amplios (WHI y HERS) demostraron un posible aumento del riesgo de morbilidad cardiovascular durante el primer año de uso y ningún beneficio general. Para otros productos de TRH sólo existen datos limitados de estudios aleatorizados controlados que evaluaron los efectos sobre la morbilidad o la mortalidad por causas cardiovasculares. Por lo tanto, es incierto si estos hallazgos también son extensivos a otros productos de TRH.

### **Accidente Cerebro Vascular (ACV):**

Un amplio estudio clínico aleatorizado (estudio WHI) halló, como resultado secundario, un aumento del riesgo de ACV isquémico en mujeres durante el tratamiento con CEE y MPA en forma combinada continua. Para las mujeres que no usan TRH, se estima que la cantidad de casos de ACV que ocurrirán en un periodo de 5 años es alrededor de 3 cada 1.000 mujeres de 50 - 59 años de edad y 11 cada 1.000 mujeres de 60 - 69 años de edad.

Se estima que para las mujeres que usan CEE y MPA



durante 5 años, la cantidad de casos adicionales será de 0 a 3 (mejor estimado = 1) cada 1.000 usuarias de 50 - 59 años de edad y de 1 a 9 (mejor estimado = 4) cada 1.000 usuarias de 60 - 69 años de edad. Se desconoce si el aumento del riesgo también es extensivo a otros productos de TRH.

**Cáncer de ovario:** En algunos estudios epidemiológicos, el uso a largo plazo (por lo menos 5 - 10 años) de productos de TRH con estrógenos solos en mujeres histerectomizadas estuvo asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario.

Es incierto si el uso a largo plazo de TRH combinada o estrógenos de baja potencia como COLPOESTRIOL confiere un riesgo diferente al de los productos con estrógenos solos.

**Otras condiciones:** Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, por lo tanto las pacientes con disfunción cardíaca o renal deberán ser observadas cuidadosamente. Las pacientes con insuficiencia renal terminal deberán ser monitorizadas minuciosamente, debido a que se espera un aumento en el nivel de los componentes activos circulantes de COLPOESTRIOL. El estriol es un inhibidor débil de las gonadotrofinas, sin otros efectos significativos sobre el sistema endocrino.

No se ha demostrado concluyentemente mejoría de la función cognitiva. Existe cierta evidencia del estudio WHI de un aumento del riesgo de demencia probable en mujeres que comienzan a utilizar CEE y MPA combinados continuos después de los 65 años de edad. Se desconoce si los hallazgos se aplican a mujeres postmenopáusicas más jóvenes o a otros productos de TRH. En caso de infecciones vaginales, se recomienda un tratamiento específico concomitante.

### **Interacciones medicamentosas**

No se han informado casos de interacciones clínicamente significativas entre COLPOESTRIOL y otros medicamentos. No obstante, el metabolismo de los estrógenos puede ser aumentado por el uso concomitante de sustancias conocidas por inducir enzimas metabolizadoras de drogas, específicamente enzimas del citocromo P-450, como los anticonvulsivantes (por ejemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y antiinfecciosos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Por el contrario, el ritonavir y el nelfinavir, si bien son conocidos como inhibidores potentes, presentan propiedades inductoras cuando se los utiliza en forma concomitante con hormonas esteroideas. Los preparados a base de hierbas 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 provocar una disminución del efecto y cambios en el perfil de sangrado uterino.

**Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria:** hasta donde se sabe, COLPOESTRIOL no tiene efecto sobre la alerta y la concentración.

### **Embarazo y Lactancia:**

COLPOESTRIOL está contraindicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el uso de COLPOESTRIOL, el tratamiento deberá ser suspendido inmediatamente. No obstante, los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta el presente no indican efectos teratogénicos ni fetotóxicos. COLPOESTRIOL está contraindicado durante la lactancia. El estriol se excreta en la leche materna y puede reducir la producción de leche.

### **REACCIONES ADVERSAS:**

Como con cualquier producto que se aplica sobre superficies mucosas, COLPOESTRIOL puede ocasionalmente causar irritación local o prurito. Puede presentarse ocasionalmente dolor mamario o tensión mamaria, lo cual puede ser indicativo de dosis demasiado alta. En general, estas reacciones adversas desaparecen luego de las primeras semanas de tratamiento.

Se han informado las siguientes reacciones adversas:

- Asociadas con el tratamiento con estrógeno-progestágeno.
- En ausencia de datos, se desconoce si COLPOESTRIOL es diferente en este sentido:
  - Neoplasias estrógeno-dependientes benignas y malignas, por ejemplo, cáncer de endometrio y cáncer de mama (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES).
  - El tromboembolismo venoso es más frecuente en usuarias de TRH que en no usuarias. En ausencia de datos, se desconoce si COLPOESTRIOL es diferente en este sentido (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES).
  - Infarto de miocardio y ACV.
  - Enfermedad de la vesícula biliar.
  - Trastornos cutáneos y subcutáneos, cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
  - Demencia probable (ver PRECAUCIONES).

### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

La toxicidad aguda del estriol en animales es muy baja.

La sobredosis con COLPOESTRIOL después de la administración vaginal es improbable. Sin embargo, si grandes cantidades son ingeridas, entonces los síntomas probables son náuseas, vómitos y sangrado genital por supresión. No se conoce antídoto

específico. De ser necesario, se deberá administrar tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"  
Tel.: (011) 4962-6666 / 9247

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas" Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777

#### **PRESENTACIONES:**

Envases con 15 g de crema vaginal con aplicador.

Envases con 15 óvulos.

**Conservar al abrigo de la luz, en lugar seco, a temperatura ambiente no mayor a 30°C.**

**No congelar.**

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.392

Elaborado en Laboratorios Temis Lostaló S.A., Zepita 3178, C1285ABF, C.A.B.A., República Argentina.

Director Técnico: Pablo Stahl, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 29/12/2022