



# Ovestrion<sup>®</sup>

(estriol)

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Comprimidos Simples

1 mg e 2 mg

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

---

### OVESTRION®

estriol

#### APRESENTAÇÕES

OVESTRION® comprimidos de

- 1 mg em embalagem com 30 comprimidos.

- 2 mg em embalagem com 30 comprimidos.

#### USO ORAL

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

OVESTRION® 1 mg:

Cada comprimido contém 1 mg de estriol.

Excipientes: amido, estearato de magnésio, amilopectina e lactose monoidratada.

OVESTRION® 2 mg:

Cada comprimido contém 2 mg de estriol.

Excipientes: amido, estearato de magnésio, povidona, dióxido de silício e lactose monoidratada.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

---

#### 1. INDICAÇÕES

- Terapia de Reposição Hormonal (TRH) para sintomas de deficiência estrogênica em mulheres pós-menopausadas.
- Tratamento pré e pós-operatório em mulheres na pós-menopausa submetidas à cirurgia vaginal.
- Auxiliar diagnóstico em caso de esfregaço cervical atrofico duvidoso.
- Infertilidade devida à hostilidade cervical.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### **Atrofia do trato urogenital inferior associada à deficiência de estrogênio**

Foram realizados diversos estudos com o intuito de avaliar a eficácia de OVESTRION® Comprimidos sobre os sintomas vaginais (Tzingounis, 1980; Molander, 1990; Milsom, 1991, Kirkengen, 1992; Van der Linden, 1993). Esses estudos mostram restauração da flora vaginal normal, aumento no índice cariopictórico e desaparecimento ou alívio dos sintomas de vaginite e/ou prurido na maioria das pacientes. Há evidências que o estriol melhorou o epitélio vaginal, ao passo que o efeito sobre o epitélio da uretra foi menos distinto (van der Linden, 1993).

Com relação ao efeito de estriol sobre infecções recorrentes do trato urinário inferior e da vagina, estudos relataram marcantes efeitos benéficos do estriol sobre a flora vaginal e a mucosa (Molander, 1990; Milsom, 1991, Kirkengen, 1992). Um estudo mostrou que estriol previne as infecções e os transtornos urogenitais, especialmente indicados por um aumento da presença de *lactobacilli* (Milsom, 1991; Yoshimura, 2001) e uma diminuição na presença de bactérias fecais (Milsom, 1991). No entanto, um ensaio duplo-cego controlado por placebo em mulheres acima de 60 anos de idade (média: 73,2 anos, n=36) sofrendo de infecções recorrentes do trato urinário, não demonstrou efeito superior de estriol após 6 meses. Entretanto, tanto o estriol quanto placebo melhoraram os sintomas urinários (Cardozo, 1998).

Foi observada uma evidente melhora das queixas vaginais relacionada à dose quando se comparou doses de estriol que variaram de 2 a 8 mg/dia (Tzingounis, 1980). O efeito ideal das dosagens diárias de 4, 6 e 8 mg foi atingido já no primeiro mês de tratamento, ao passo que, na menor dose de 2 mg/dia, levou 2 meses para se alcançar o efeito ideal. Com relação à duração do efeito do estriol após a interrupção do tratamento (2 meses de estriol na dose de 2 mg/dia resultando em diminuição na atrofia urinária e vaginal), foi demonstrado que, após 30 dias, foi observado um retorno ao estado pré-tratamento (Restaino, 1981). Em outro estudo (Molander, 1990), foi demonstrado um efeito benéfico significativo após o tratamento com estriol (3 mg/dia por 4 semanas seguidos por 2 mg/dia por 6 semanas), mas todos os parâmetros – menos o pH vaginal – voltaram aos valores iniciais após o período de 10 semanas sem tratamento.

##### **Referências bibliográficas:**

Cardozo L, Bennes C, Abbott D. Low dose oestrogen prophylaxis for recurrent urinary tract infections in elderly women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105, 403-7

Kirkengen AL, Andersen P, Gjersoe E, Johannessen GR, Johnsen N, Bodd E. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:139-42.

Linden MCGJ van der, Gerretsen G, Brandhorst MS, Ooms ECM, Kremer CME, Doesburg WH. The effect of estriol on the cytology of urethra and vagina in postmenopausal women with genito-urinary symptoms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;51:29-33.

Milsom I, Nilsson LA, Brandberg A, Ekelund P, Mellström D, Eriksson O. Vaginal immunoglobulin a (IgA) levels in postmenopausal women: influence of oestriol therapy. *Maturitas* 1991;13:129-35.

Molander U, Milsom I, Ekelund P, Mellström D, Eriksson O. Effect of oral oestriol on vaginal flora and cytology and urogenital symptoms in the post-menopause. *Maturitas* 1990;12:113-20.

Restaino A, Causio F, Traficante A, Anastasio PS, Fanizza G, Mollica G, Selvaggi FP. La citologia urinaria e vaginale in postmenopausa. (Urinary and vaginal cytology in the postmenopause.) In: Società Italiana di ostetricia e ginecologia. 60-0 congresso nazionale della società Italiana di ostetricia e ginecologia, Bari, October 1980. Fidenza: Mattioli, 1981:1-5.

Tzingounis VA, Feridun Aksu M, Greenblatt RB. The significance of oestriol in the management of the postmenopause. *Acta Endocrinol* 1980;233(Suppl):45-50.

Yoshimura T, Okamura H. Short term oral estriol treatment restores normal premenopausal vaginal flora to elderly women. *Maturitas* 2001;39:253-7.

### **Terapia vaginal pré- e pós-operatória**

Em dois estudos controlados sem tratamento, o objetivo principal foi estudar se OVESTRION® poderia fornecer uma melhor base para cirurgia vaginal em mulheres pós-menopáusicas. Embora não tenha sido realizada nenhuma análise estatística em nenhum desses estudos, os resultados demonstraram que a administração de OVESTRION® em mulheres pós-menopáusicas reduziu a porcentagem de complicações pós-operatórias e aceleraram a cicatrização das feridas. O epitélio estimulado da vagina, devido à administração de OVESTRION®, facilitou a operação ao permitir uma fácil dissecação da camada da parede vaginal (Gnafakis, 1973). Em comparação com o grupo sem tratamento, a hospitalização pós-operatória foi reduzida.

A mucosa vaginal atrófica é bem tratada com uma dose inicial de 4-8 mg/dia a fim de obter uma rápida melhora da vascularização vaginal, espessura da parede vaginal e processos inflamatórios. Foi demonstrado que, em várias semanas, pode ser alcançado um efeito ideal com 4-8 mg/dia (Tzingounis, 1980).

#### **Referências bibliográficas:**

Gnafakis N, Psychoyos B, Brakas G. Resultats de l'emploi de l'oestriol dans les plasties du vagin (a la postmenopause). (Results of the use of estriol in vaginal surgery (in the postmenopause).) *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1973;2:1019-28.

Tzingounis VA, Feridun Aksu M, Greenblatt RB. The significance of oestriol in the management of the postmenopause. *Acta Endocrinol* 1980;233(Suppl):45-50.\*

### **Auxiliar diagnóstico em caso de um esfregaço cervical atrófico duvidoso**

No estudo duplo-cego controlado por placebo de Vooijs (1992) envolvendo 500 mulheres pós-menopáusicas, foram administrados comprimidos de 4 mg de OVESTRION® ou placebo diariamente durante sete dias a 45 mulheres (9%) com um diagnóstico citológico de atrofia epitelial e atipia mínima a grave. No nono dia, foi examinado um esfregaço repetido. Após a medicação de estriol, os esfregaços atróficos anteriores mostraram uma maturação epitelial significativamente melhor, menos artefatos de secagem, menos citólise e menos mistura com células inflamatórias. Em 60% dos casos, a atipia anterior tinha desaparecido completamente ou mostrou-se ser apenas mínima. Para todos os parâmetros analisados, houve uma diferença significante entre o tratamento com estriol e o com placebo. Uma dose de 4 mg/dia por sete dias mostrou ser eficaz para o diagnóstico preciso de esfregaço cervical duvidoso. Entretanto, em um estudo anterior, Vooijs (1987<sup>a</sup>) recomendou o uso de OVESTRION® Comprimidos 3 mg por dia durante 7 dias antes de se repetir o esfregaço citológico no nono dia. Em geral, o tratamento com 2-4 mg por dia durante 7 dias induzirá maturação do epitélio cervical (Clocuh, 1980, Vooijs, 1987a, Vooijs, 1992).

#### **Referências bibliográficas:**

Clocuh YPA. Östrogengabe als hormonelle Aufhellung zur Abklärung atrophischer Zellabstriche. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1980;40:1121-9.

Vooijs GP. De advisering bij afwijkende bevindingen van cytologisch onderzoek van de cervix uteri. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1987a;131:1662-3.

Vooijs GP. Frequency of cervical epithelial atypia in post-menopausal women before and after hormonal medication. In: Abstracts, 5th international congress on the menopause; Sorrento, April 1987. Carnforth: Parthenon publishing, 1987b:105.

Vooijs GP, Elten JMH van, Zeldenrust Versteeg EWD, Aspert van Erp van AJM. Cytologische diagnostiek bijepitheelatrofie. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 1992;105:31-3.

### **Sintomas climatéricos**

Foi demonstrado que estriol oral é eficaz no tratamento de sintomas vasomotores e outros sintomas climatéricos. Em um esquema de doses diárias únicas de 2-8 mg, foi observado um forte efeito terapêutico no primeiro mês de tratamento, geralmente sem maior melhora depois disso (Tzingounis, 1980). Em geral, uma redução gradual até uma dose de manutenção de 1 ou 2 mg diários previne a recorrência de sintomas (Lambillon, 1969; Perovic, 1975).

#### **Referências bibliográficas:**

Lambillon J. L'Aacifemine comparee a l'equigyne dans la therapeutique des troubles de la menopause. (Aacifemine compared with equigyne in the treatment of climacteric complaints.) Bull Soc R Belge Gynecol Obstet 1969;39:135-46.

Perovic D, Kopajtic B, Stankovic T. Treatment of climacteric complaints with oestriol. Arzneim Forsch 1975;25:962-4.

Tzingounis VA, Feridun Aksu M, Greenblatt RB. The significance of oestriol in the management of the postmenopause. Acta Endocrinol 1980;233(Suppl):45-50.

#### **Infertilidade decorrente de hostilidade cervical**

Em pacientes com infertilidade decorrente de hostilidade cervical, a terapia com estriol oral (0,25-8,0 mg) melhorou significativamente o muco cervical e a fertilidade (Rezai, 1979; Tzingounis, 1982; Schellen, 1963). Em vários meses, 19-40% das mulheres que eram formalmente inférteis devido à hostilidade cervical conceberam somente recebendo terapia com estriol (Rezai, 1979; Tzingounis, 1982; Schellen, 1963). Uma dose diária de 1-2 mg por dia nos dias 6-15 do ciclo será suficiente para a maioria dos pacientes, ao passo que, para alguns pacientes, uma dose baixa de 0,25 mg por dia já basta (Schellen, 1963). Outros pacientes podem precisar de doses maiores, mesmo até 8 mg/dia (Tzingounis, 1982). Em geral, essas doses maiores não afetarão negativamente a duração do ciclo (Tzingounis, 1982).

#### **Referências bibliográficas:**

Rezai P, Dmowski WP, Auletta F, Scommegna A. Effect of oral estriol on cervical secretions and on ovulatory response in infertile women. Fertil Steril 1979;31:627-33.

Schellen TMCM. De behandeling met Ovestin (Organon) bij steriliteit. (The treatment with Ovestin -Organon- in sterility.) Bull Soc Roy Belge 1963;33:457-65.

Tzingounis V, Michalas S, Kaskerelis D. Effect of oestriol on cervical mucus. Clin Trials J 1982;19:38-44.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

OVESTRION® pertence ao grupo farmacoterapêutico de estrogênios semissintéticos e naturais e apresenta o hormônio natural feminino estriol (código ATC: G03CA04). Diferentemente de outros estrogênios, o estriol apresenta ação de curta duração uma vez que apresenta apenas um curto tempo de retenção nos núcleos das células endometriais.

É usado para repor a perda da produção de estrogênio em mulheres menopausadas e aliviar os sintomas da menopausa. O estriol é particularmente eficaz no tratamento de sintomas geniturinários. No caso de atrofia do trato geniturinário, o estriol induz a normalização do epitélio geniturinário e auxilia na restauração da microflora normal e do pH fisiológico da vagina. Como resultado, o estriol aumenta a resistência das células epiteliais geniturinárias à infecção e à inflamação, diminuindo as queixas vaginais como dispareunia, secura, prurido, infecções vaginais e urinárias, queixas relacionadas à micção e incontinência urinária moderada.

#### Informações do estudo clínico

- O alívio dos sintomas da menopausa foi atingido durante as primeiras semanas de tratamento.

- Sangramento vaginal após o tratamento com OVESTRION® foi raramente relatado.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

Após a administração oral, o estriol é rápida e quase completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Os níveis de pico plasmático do estriol não conjugado são atingidos dentro de 1 hora após a administração. Após administração oral de 8 mg de estriol, os valores da  $C_{máx}$ ,  $C_{min}$  e  $C_{média}$  são aproximadamente de 200 ng/mL, 20 ng/mL e 40 ng/mL, respectivamente.

Quase a totalidade de estriol (90%) se liga à albumina plasmática e, ao contrário dos outros estrogênios, dificilmente o estriol está ligado à globulina transportadora de hormônio sexual. O metabolismo do estriol consiste principalmente em conjugação e desconjugação na circulação entero-hepática. O estriol, sendo um produto metabólico final, é excretado principalmente na urina na forma conjugada e apenas uma pequena fração ( $\pm 2\%$ ) é excretada pelas fezes, principalmente como estriol não conjugado.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

#### **Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com:**

- Diagnóstico atual, história anterior ou caso suspeito de câncer de mama
- Suspeita ou casos confirmados de tumores malignos estrogênio-dependentes (ex. câncer endometrial)
- Sangramento vaginal sem diagnóstico
- Hiperplasia endometrial não tratada
- Tromboembolia venosa atual ou prévia (trombose venosa profunda, embolia pulmonar)
- Distúrbios trombofílicos conhecidos (por exemplo: deficiência de proteína C, proteína S, ou de antitrombina, ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES")
- Doença tromboembólica arterial recente ou ativa (ex. angina, infarto do miocárdio)

- Doença hepática aguda, ou história de doença hepática enquanto os testes de função hepática não retornarem aos níveis normais
- Hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula
- Porfiria
- Problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose (ver item “COMPOSIÇÃO – Excipientes”)

**Este medicamento é contraindicado para uso por homens.**

**Este medicamento é contraindicado para uso por grávidas.**

Caso ocorra gravidez durante o tratamento com OVESTRION®, o uso deve ser interrompido imediatamente. Os resultados dos estudos epidemiológicos relevantes mais atuais em relação à exposição fetal inadvertida aos estrogênios não indicaram efeitos teratogênicos ou fetotóxicos.

**Este medicamento é contraindicado para uso durante a lactação.**

O estriol é excretado no leite materno e pode diminuir a sua produção.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Para o tratamento dos sintomas pós-menopausais, o TRH deve ser iniciado somente para os sintomas que afetam adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios deve ser realizada pelo menos anualmente e o TRH apenas deve ser continuado enquanto os benefícios suplantarem os riscos.

- Evidências sobre os riscos associados à TRH no tratamento da menopausa prematura são limitadas. Devido ao baixo índice de risco absoluto de mulheres jovens, no entanto, o equilíbrio entre os riscos e os benefícios para estas mulheres podem ser mais favoráveis do que em mulheres com idade avançada.

### Exame médico/ acompanhamento

- Antes de iniciar ou reiniciar o TRH, deve ser realizada uma anamnese completa, incluindo antecedentes pessoais e familiares da paciente. O exame físico (incluindo exame pélvico e das mamas) deve ser guiado por essa anamnese e pelas contraindicações e advertências quanto ao uso. Durante o tratamento são recomendadas avaliações periódicas em frequência e natureza adaptadas para cada mulher individualmente. As mulheres devem ser orientadas sobre as alterações em suas mamas que devem ser relatadas ao seu médico ou enfermeiro (ver item “Câncer de mama”). Investigações, incluindo ferramentas apropriadas de imagem por exemplo, mamografia, devem ser realizadas de acordo com as práticas de verificação atualmente aceitas, modificadas para as necessidades clínicas individuais.

### Condições que necessitam de monitoramento

- Caso quaisquer das condições mencionadas abaixo tenham ocorrido anteriormente, estejam presente e/ou tenham sido agravadas durante a gravidez ou tratamento prévio com hormônios, a paciente deve ser cuidadosamente monitorada. Deve-se levar em consideração que essas condições podem recorrer ou ser agravadas durante o tratamento com OVESTRION®, em particular:

- Leiomioma (fibroma uterino) ou endometriose
- Fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (ver item “Tromboembolia venosa”)
- Fatores de risco para tumores estrogênio-dependentes, ex. 1º grau de hereditariedade para câncer de mama
- Hipertensão
- Distúrbios hepáticos (ex. adenoma hepático)
- *Diabetes mellitus* com ou sem envolvimento vascular
- Colelitíase
- Enxaqueca ou cefaleia (grave)
- Lúpus eritematoso sistêmico
- História de hiperplasia endometrial (ver item “Hiperplasia endometrial”)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerose

### Razões para interrupção imediata do tratamento:

O tratamento deve ser descontinuado no caso de descoberta de alguma contraindicação e nas seguintes condições:

- Icterícia ou deterioração da função hepática
- Aumento significativo da pressão arterial
- Primeiro episódio de cefaleia do tipo enxaqueca
- Gravidez

### Hiperplasia endometrial e carcinoma

- Estudos clínicos mostraram que o uso de doses diárias divididas e o uso prolongado de altas doses de estriol (acima de 8 mg ao dia) podem causar a estimulação do endométrio. Além disso, um estudo epidemiológico mostrou que o tratamento prolongado com baixas doses de estriol oral pode aumentar o risco de câncer endometrial. O risco aumentou com a duração do tratamento e desapareceu dentro de um ano após sua interrupção. O aumento do risco está relacionado principalmente a tumores menos invasivos e altamente diferenciados. Em mulheres com útero intacto, devem ser adotadas as seguintes precauções:

- A dose diária total deve ser tomada de uma só vez.
- A paciente deve ser orientada a contatar o seu médico no caso de ocorrência de sangramentos vaginais, que se ocorrer durante o tratamento, devem ser sempre investigados.
- Durante tratamento prolongado, o endométrio deve ser monitorado pelo menos anualmente. Alternativamente, pode ser adicionado um progestagênio, por pelo menos 12 a 14 dias de cada mês.

O aumento do risco de câncer de mama associado com o tratamento combinado estrogênio-progestagênio, deve ser considerado para tomar a decisão de monitorar o endométrio ou adicionar um progestagênio. Não há indicações de que o tratamento com estriol oral isoladamente aumente o risco de câncer de mama.

### **Câncer de mama**

- O TRH pode aumentar a densidade mamográfica. Isso pode complicar a detecção radiológica do câncer de mama. Estudos clínicos relataram que a probabilidade de desenvolvimento de aumento da densidade mamográfica foi mais baixa em pacientes tratadas com estriol do que em pacientes tratadas com outros estrogênios.

- As evidências sugerem um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que utilizam TRH com estrogênio combinado com progestagênio e possivelmente também TRH com estrogênio, que é dependente da duração da TRH.

Terapia com estrogênio combinado com progestagênio:

- O estudo randomizado controlado com placebo Women's Health Initiative (WHI) e estudos epidemiológicos, são consistentes na busca de um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que utilizam TRH com estrogênio combinado com progestagênio em que se torna aparente após cerca de três anos (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS").

Terapia com estrogênio:

- O estudo WHI não encontrou nenhum aumento do risco de câncer de mama em mulheres histerectomizadas submetidas à TRH com estrogênios. Estudos observacionais relataram, principalmente, um pequeno aumento do risco de ter câncer de mama diagnosticado, que é substancialmente menor do que o encontrado em usuárias de TRH com estrogênio combinado com progestagênio (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS").

O risco excedente torna-se aparente dentro de poucos anos de uso, mas retorna aos níveis basais dentro de poucos (no máximo cinco) anos após a interrupção da terapia.

- É desconhecido se o OVESTRION® apresenta o mesmo risco. Em um estudo recente de controle de casos, baseado na população em 3345 mulheres com câncer de mama invasivo e 3454 controles, o estriol, diferentemente dos outros estrogênios, não foi associado com aumento do risco de câncer de mama. Contudo, as implicações clínicas desses achados são desconhecidas até agora. Portanto, é importante que o risco de diagnosticar o câncer de mama seja discutido com a paciente e pesado contra os benefícios conhecidos do TRH.

### **Câncer de ovário**

O câncer de ovário é muito mais raro que o câncer de mama. O uso em longo prazo (pelo menos 5 a 10 anos) de produtos para TRH com estrogênio está associado a um risco ligeiramente maior de câncer de ovário (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS"). Alguns estudos, incluindo o Women's Health Initiative (WHI), sugerem que o uso em longo prazo da TRH combinada pode conferir um risco semelhante, ou ligeiramente menor (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS"). É incerto se o uso a longo prazo de estrogênio de baixa dose (como OVESTRION®) confere um risco diferente do que outros produtos contendo estrogênio.

### **Tromboembolia venosa**

- A TRH está associada com risco de 1,3 a 3 vezes para o desenvolvimento de tromboembolia venosa (TEV), como trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano do TRH do que mais tarde (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS"). Esses estudos não incluíram o OVESTRION® e, na ausência de dados, é desconhecido se este apresenta o mesmo risco.

- Pacientes em situação trombofílica conhecida têm um aumento do risco de TEV e a TRH pode aumentar este risco. A TRH é contraindicada nestas pacientes (ver item "4. CONTRAINDICAÇÕES").

- Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem uso de estrogênios, idade avançada, cirurgia de grande porte, imobilização prolongada, obesidade (índice de massa corpórea > 30 kg/m<sup>2</sup>), gestação e puerpério, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e câncer. Não existe consenso sobre o papel das veias varicosas no TEV.

Como em todos os pacientes no pós-operatório, medidas profiláticas devem ser consideradas para prevenção de TEV. Se a cirurgia eletiva é seguida de imobilização prolongada, a interrupção temporária da TRH de 4 a 6 semanas antes da cirurgia é recomendável. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher esteja completamente mobilizada.

- Se OVESTRIION® for utilizado para "Tratamentos pré e pós-operatórios em mulheres na pós-menopausa submetidas à cirurgia vaginal", medidas profiláticas contra trombose devem ser consideradas.
- Em mulheres sem antecedentes pessoais de tromboembolia venosa, mas que possuem um parente de primeiro grau com história de trombose em idade jovem, uma triagem pode ser oferecida após o aconselhamento cuidadoso sobre suas limitações (apenas uma proporção de defeitos trombofilicos é identificada pela triagem). Se um defeito trombofilico é identificado, o qual segrega membros da família com trombose, ou se o defeito é "grave" (por exemplo, deficiência de antitrombina, proteína S, proteína C ou uma combinação de defeitos) a TRH é contraindicada.
- Mulheres que já estão em tratamento com anticoagulante requerem consideração cuidadosa da relação risco-benefício do uso do TRH.
- Caso ocorra o desenvolvimento de TEV após o início do tratamento com OVESTRIION®, o medicamento deve ser descontinuado. As pacientes devem ser aconselhadas a contatar o seu médico imediatamente caso percebam sintomas tromboembólicos potenciais (ex. edema doloroso de uma perna, dor torácica repentina, dispneia).

#### **Doença arterial coronariana (DAC)**

- Não existem evidências em estudos controlados randomizados de proteção contra infarto do miocárdio em mulheres com ou sem DAC existentes que receberam TRH com estrogênio ou com estrogênio combinado com progestagênio.

TRH com estrogênio combinado com progestagênio:

O risco relativo de DAC durante o uso da TRH com estrogênio combinado com progestagênio é ligeiramente maior. Como o risco de base absoluto de DAC é fortemente dependente da idade, o número de casos adicionais de DAC, devido à utilização de TRH com estrogênio combinado com progestagênio é muito baixo em mulheres saudáveis perto da menopausa, mas aumentará a com idade.

TRH com estrogênio:

Dados randomizados controlados não encontraram aumento do risco de DAC em mulheres histerectomizadas que utilizam TRH com estrogênio.

#### **Acidente vascular cerebral (AVC)**

- A TRH com estrogênio combinado com progestagênio e TRH com estrogênio estão associadas com um aumento de até 1,5 vezes maior do risco de AVC isquêmico. O risco relativo não muda com a idade ou o tempo decorrido desde a menopausa. No entanto, como o risco de base de AVC é fortemente dependente da idade, o risco total de AVC em mulheres que usam TRH irá aumentar com a idade (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS").

#### **Uso concomitante de medicamentos para hepatite C**

Durante os ensaios clínicos com o regime combinado de medicamentos contendo hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir, elevações da ALT para valores superiores a 5 vezes o limite superior da normalidade foram significativamente mais frequentes em mulheres em uso de medicamentos que contêm etinilestradiol. Mulheres que usavam estrogênios que não o etinilestradiol, como estradiol, estriol e estrogênios conjugados, tiveram taxa de elevação da ALT semelhante à das que não utilizavam estrogênio; no entanto, devido ao número limitado de indivíduos que tomavam esses outros estrogênios, é preciso ter cautela na coadministração de OVESTRIION® com o regime combinado de medicamentos contendo hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir (ver item "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

#### **Outras condições**

- Os estrogênios podem causar retenção hídrica, portanto, pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas.
- O estriol é um inibidor fraco de gonadotrofinas e não apresenta outros efeitos significativos sobre o sistema endócrino.
- O uso de TRH não melhora a função cognitiva. Existem algumas evidências de risco aumentado de provável demência em mulheres que iniciaram o uso contínuo combinado de TRH com estrogênio ou com estrogênio combinado com progestagênio após os 65 anos de idade.

#### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas**

Até onde é conhecido, OVESTRIION® não apresenta efeito sobre o estado de alerta e a concentração.

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Na prática clínica, não foi relatado nenhum exemplo de interação entre OVESTRIION® e outros medicamentos, mas embora os dados sejam limitados, elas podem ocorrer. Foram descritas as seguintes interações com o uso de contraceptivos orais que também podem ser relevantes para o OVESTRIION®: o metabolismo dos estrogênios pode ser aumentado pelo uso concomitante de substâncias que induzem as enzimas que metabolizam fármacos (especificamente enzimas do citocromo P450), como

anticonvulsivantes (ex. hidantoína, barbitúricos e carbamazepina), anti-infecciosos (ex. griseofulvina, rifamicinas e os agentes antirretrovirais nevirapina e efavirenz) e preparações fitoterápicas contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*).

O ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como fortes inibidores, ao contrário, apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteroides. Clinicamente, o aumento do metabolismo dos estrogênios pode levar à diminuição do efeito de OVESTRIION® e a alterações no padrão de sangramento uterino.

O estriol pode, possivelmente, aumentar os efeitos farmacológicos dos corticosteroides, succinilcolina (suxametônio), teofilinas e troleandromicina.

Durante os ensaios clínicos com o regime combinado de medicamentos contendo hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir, elevações da ALT para valores superiores a 5 vezes o limite superior da normalidade foram significativamente mais frequentes em mulheres em uso de medicamentos que contêm etinilestradiol. Mulheres que usavam estrogênios que não o etinilestradiol, como estradiol, estriol e estrogênios conjugados, tiveram taxa de elevação da ALT semelhante à das que não utilizavam estrogênio; no entanto, devido ao número limitado de indivíduos que tomavam esses outros estrogênios, é preciso ter cautela na coadministração de OVESTRIION® com o regime de combinação de medicamentos contendo hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Os comprimidos de OVESTRIION® são brancos, redondos, chatos, com bordas chanfradas, com 6 mm de diâmetro, sendo as inscrições Organon e DG/7 (1 mg) e Organon e DG/8 (2 mg).

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

1) Tratamento de sintomas de deficiência estrogênica: 4 a 8 mg por dia durante as primeiras semanas, seguida de redução gradual. Usar a menor dose eficaz. Em caso de tratamento prolongado em mulheres com útero íntacto, recomenda-se a monitoração do endométrio ou, alternativamente, o uso concomitante de um progestagênio (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

2) Tratamentos pré e pós-operatórios em mulheres na pós-menopausa submetidas a cirurgia vaginal: 4 a 8 mg por dia, nas 2 semanas antes da cirurgia e 1 a 2 mg por dia nas 2 semanas após a cirurgia.

3) Auxiliar diagnóstico em caso de esfregaço cervical atrofico duvidoso: 2 a 4 mg por dia durante 7 dias antes da coleta do próximo esfregaço.

4) Infertilidade devida a hostilidade cervical: em geral, 1 a 2 mg por dia, do 6º ao 15º dia do ciclo menstrual. Entretanto, para algumas pacientes, doses baixas de 1 mg/dia são suficientes, enquanto outras podem necessitar de até 8 mg/dia. Dessa forma, a dose deve ser aumentada a cada mês até que se obtenha um efeito ótimo sobre o muco cervical.

Uma dose esquecida deve ser tomada assim que lembrada, desde que não tenha passado mais de 12 horas. Nesse último caso, a dose esquecida não deve ser tomada e a próxima dose tomada no horário habitual.

Os comprimidos devem ser ingeridos diariamente com água ou outro líquido, preferencialmente no mesmo horário.

É importante que a dose diária total seja tomada de uma só vez.

Para o início e manutenção do tratamento dos sintomas da pós-menopausa, usar a menor dose eficaz pelo menor período de tempo (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Mulheres que não estão em TRH ou que estão substituindo o uso de um produto contínuo combinado, podem iniciar o tratamento com OVESTRIION® em qualquer dia. Mulheres que estão substituindo um regime de TRH cíclico devem iniciar o tratamento com OVESTRIION® uma semana após completarem o ciclo.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados da literatura e da farmacovigilância relatam as seguintes reações adversas:

Classe de órgão e sistema	Reações adversas
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas	Dor e desconforto mamário Spotting na pós-menopausa Secreção cervical
Distúrbios gastrintestinais	Náusea
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Retenção de líquidos



<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>	Sintomas semelhantes aos da gripe
--	-----------------------------------

Essas reações adversas são normalmente transitórias, mas também podem indicar doses elevadas.

Outras reações adversas associadas à terapia com estrogênio ou com estrogênio combinado com progestagênio foram relatadas.

- Neoplasias estrogênio-dependentes malignas e benignas, como câncer de endométrio (para maiores informações, ver itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)
- Doença na vesícula biliar
- Distúrbios na pele e no tecido subcutâneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Provável demência acima de 65 anos de idade (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)

#### Risco de câncer de mama

- É relatado um aumento do risco de até 2 vezes de ter câncer de mama diagnosticado em mulheres em TRH com estrogênio combinado com progestagênio por mais de 5 anos.
- Qualquer aumento do risco em usuárias de terapia com estrogênio é substancialmente menor do que o observado em usuárias de TRH com estrogênio combinado com progestagênio.
- O nível de risco é dependente da duração do uso (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- Resultados do maior estudo randomizado controlado com placebo (estudo WHI) e do maior estudo epidemiológico (MWS) são apresentados.

#### Estudo Million Women - Risco adicional estimado de câncer de mama após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Casos adicionais por 1000 de não-usuárias de TRH após um período de 5 anos*	Razão de risco <sup>#</sup>	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH por mais de 5 anos (IC 95%)
TRH com estrogênio			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
TRH com estrogênio combinado com progestagênio			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

#Taxa de risco total. A razão de risco não é constante, mas aumenta com o aumento da duração do uso

\* Extraído de taxas de incidência de base em países desenvolvidos.

#### Estudo WHI realizado nos EUA - Risco adicional de câncer de mama após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH por mais de 5 anos (IC 95%)
CEE de estrogênio			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA de estrogênio combinado com progestagênio ‡			
50-79	14	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡ Quando a análise foi restrita a mulheres que não utilizaram TRH antes do estudo, não houve aumento do risco aparente durante os primeiros cinco anos de tratamento: após 5 anos, o risco foi maior do que em não-usuárias.

\* Estudo WHI em mulheres sem útero, o qual não mostrou aumento do risco de câncer de mama

#### Câncer de ovário

O uso a longo prazo de TRH com estrogênio e com estrogênio combinado com progestagênio foi associado com um risco levemente maior de câncer de ovário. O resultado foi de um caso adicional por 2500 usuárias durante os 5 anos do estudo Million Women de TRH.

#### Risco de tromboembolia venosa

A TRH está associada a um risco relativo de 1,3 a 3 vezes maior de desenvolver tromboembolia venosa (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de um evento como esse é mais provável no primeiro ano de uso da TRH (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Os resultados do estudo WHI são apresentados:

#### Estudo WHI - Risco adicional de TEV após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH após 5 anos (IC 95%)
Oral – estrogênio*			

50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Oral - estrogênio combinado com progestagênio			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

\* Estudo em mulheres sem útero

#### Risco de doença arterial coronariana

O risco de doença arterial coronariana é ligeiramente maior em usuárias de TRH com estrogênio combinado com progestagênio acima de 60 anos de idade (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

#### Risco de acidente vascular cerebral isquêmico

O uso da terapia com estrogênio e com estrogênio combinado com progestagênio está associado a um risco relativo de até 1,5 vezes maior de AVC isquêmico. O risco de AVC hemorrágico não aumenta durante o uso da TRH. O risco relativo não depende de idade ou por tempo de uso, mas como o risco de base é fortemente dependente da idade, o risco total de AVC em mulheres que utilizam TRH aumentará com a idade (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Estudos WHI combinado - Risco adicional de acidente vascular cerebral isquêmico\* após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH após 5 anos (IC 95%)
50-59	8	1,3 (1,1– 1,6)	3 (1-5)

\* nenhuma diferenciação foi feita entre AVC isquêmico e hemorrágico.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### 10. SUPERDOSE

A toxicidade aguda do estriol em animais é muito baixa. Portanto, a ocorrência de sintomas tóxicos não é esperada, caso diversos comprimidos sejam administrados simultaneamente. Nos casos de superdose aguda podem ocorrer náuseas, vômitos e sangramento de privação em mulheres. Não é conhecido antídoto específico. Caso necessário, pode-se instituir o tratamento sintomático.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0030

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Registrado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 – São Paulo/SP

CNPJ: 03.560.974/0001-18 – Indústria Brasileira

Fabricado por:

Eurofarma Laboratórios S.A. – Itapevi/SP

SAC 0800-708-1818

supera.atende@superarx.com.br

**SUPERA**

Comercializado por:

Supera RX Medicamentos Ltda.

Pouso Alegre/MG

Venda sob prescrição médica

OVESTRION COMP\_BU13\_072016\_VPS



## Anexo B

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº.expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
N/A	N/A	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2021	1759416/21-5	70348 - AFE/AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - INCORPORAÇÃO, CISÃO OU FUSÃO DE EMPRESAS	27/05/2021	<u>VP</u> DIZERES LEGAIS  <u>VPS</u> DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30  2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
18/12/2020	4482481/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<u>VP</u> DIZERES LEGAIS  <u>VPS</u> 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30  2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
23/09/2019	2237118/19-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<u>VP</u> DIZERES LEGAIS  <u>VPS</u> DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30  2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
07/11/2018	1066407/18-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	0642112/14-1	06/08/2014	1434 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de local de fabricação do fármaco	08/10/2018	<u>VPS</u> 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30  2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
21/07/2017	1516715/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<u>VP</u> DIZERES LEGAIS  <u>VPS</u> DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30  2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30

06/09/2016	2257077/16-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<u>VP</u> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  <u>VPS</u> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30  2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
26/08/2015	0758336/15-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<u>VP</u> 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"  <u>VPS</u> 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30  2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
23/07/2015	0648428/15-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2014	0708663/14-6	10250- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	13/10/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30  2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
20/08/2013	0690422/13-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30  2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30

15/05/2013	0385802/13-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<u>VP</u> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  <u>VPS</u> 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30  2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
------------	--------------	--	-----	-----	-----	-----	--	--------	--