

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COLPOTROFIN 10 mg/g crema vaginal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de crema vaginal contiene: 10 mg de promestrieno.

Excipientes con efecto conocido: 1 mg de parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio (E-219) y 0,5 mg de parahidroxibenzoato de propilo, sal de sodio (E-217) por cada mg de crema
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema vaginal.

De color blanco y aspecto untuoso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Colpotrofín está indicado en adultos para el tratamiento de trastornos atróficos de la vulva, del vestíbulo y del anillo vaginal.

4.2. Posología y forma de administración

Vía vaginal.

Posología:

- Una o dos aplicaciones al día.
- En los casos en que se considere conveniente la aplicación intravaginal de la crema, ésta se realizará 1-2 veces al día, siendo aconsejable que una de las dosis se administre por la noche, antes de acostarse. Esto equivaldría a una dosis de 10-20 mg de promestrieno al día.

La posología podrá modificarse en función de las mejorías observadas.

La duración media del tratamiento es de 3 semanas.

Si la causa del trastorno persiste (menopausia, castración, tratamientos anticonceptivos con estrógenos-progestágenos) o si el efecto yatrogénico es duradero (irradiaciones), podría ser necesario hacer tratamientos de mantenimiento.

Forma de administración:

- Aplicación genital externa: la aplicación se realizará con la mano aplicando la cantidad de crema necesaria para cubrir la superficie a tratar, seguido de un ligero masaje.
- Aplicación intravaginal: se utilizará el aplicador especial que se incluye en el envase. Se deberá ajustar el tubo al aplicador cargándolo hasta la señal que aparece en dicho aplicador y que corresponde a 1 gramo de crema. Una vez cargado, se introducirá en la vagina inyectando dicha dosis mediante presión del émbolo. La aplicación es más sencilla en posición tumbada boca arriba y con las piernas flexionadas y ligeramente separadas.

Una vez utilizado el aplicador, éste deberá ser lavado con agua templada para su mejor conservación y uso sucesivo.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Durante la lactancia
- Antecedentes, presencia conocida o sospecha de cáncer de mama
- Antecedentes o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (por ejemplo: cáncer de endometrio)
- Sangrado genital no diagnosticado
- Hiperplasia de endometrio no tratada
- Tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo: proteína C, proteína S, o deficiencia de antitrombina, ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”)
- Enfermedad tromboembólica arterial reciente o activa (por ejemplo: angina de pecho o infarto de miocardio)
- Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática cuando los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad
- Porfiria

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Estenosis vaginal, prolapso vaginal
- Endometriosis o mioma uterino por riesgo de exacerbación de dichas patologías

Para el tratamiento de síntomas postmenopáusicos, la terapia estrogénica local solo debe iniciarse para síntomas que afecten adversamente a la calidad de vida. En todos los casos, se debe realizar una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios al menos anualmente y la terapia solo debe continuarse si el beneficio supera el riesgo.

Examen médico/seguimiento

Antes de iniciar o reconstituir la terapia estrogénica local, se debe hacer una historia médica personal y familiar completa. Se debe realizar un examen físico (incluyendo examen pélvico y de mama) por la historia médica familiar y por las contraindicaciones y advertencias de empleo. Durante el tratamiento, se recomiendan controles periódicos de una frecuencia y naturaleza adaptada a las mujeres individualmente. Se debe advertir a las mujeres qué cambios en sus mamas deben ser notificados a su médico o enfermero (ver “Cáncer de mama” a continuación). Se deben llevar a cabo exploraciones, incluyendo herramientas de diagnóstico apropiadas, como por ejemplo la mamografía, de acuerdo a las prácticas de detección aceptadas actualmente, modificadas según las necesidades clínicas individuales.

Situaciones que necesita supervisión

Si alguna de las siguientes situaciones le afecta, le ha afectado previamente, y/o se ha agravado durante el embarazo o antes del tratamiento hormonal, el paciente debe ser supervisado estrechamente. Debe tenerse en cuenta que estas situaciones pueden ser recurrentes o agravarse durante el tratamiento con promestrieno, en particular:

- Leiomioma (fibroides uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo de trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
- Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos, por ejemplo, cáncer de mama hereditario de primer grado

- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (por ejemplo, adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea grave
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

La absorción sistémica de promestrieno durante la administración vaginal local es mínima (*ver sección 5.2 en la ficha técnica*). Por lo tanto, la recurrencia o empeoramiento de las situaciones mencionadas anteriormente es menos probable que durante un tratamiento sistémico con estrógenos.

Razones para la interrupción inmediata del tratamiento

El tratamiento debe discontinuarse en caso de que se descubra una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión sanguínea
- Nueva aparición de cefalea de tipo migrañoso
- Embarazo

El promestrieno se administra localmente y su absorción sistémica durante la administración vaginal local es mínima (*ver sección 5.2 en la ficha técnica*). Por lo tanto, la presencia de las situaciones detalladas a continuación es menos probable que durante un tratamiento sistémico con estrógenos.

Hiperplasia endometrial y carcinoma

El riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma en el tratamiento únicamente oral con estrógenos es dependiente tanto de la duración del tratamiento como de la dosis de estrógeno. No se ha atribuido un aumento del riesgo de hiperplasia endometrial o cáncer uterino al tratamiento con promestrieno por uso vaginal. Sin embargo, si se requiere tratamiento continuado, se recomiendan revisiones periódicas, dando especial consideración a cualquier síntoma sugestivo de hiperplasia endometrial o neoplasia endometrial.

Si de todas formas e independientemente de la duración, aparece sangrado o manchado durante el tratamiento, se debe investigar el motivo, que puede incluir biopsia endometrial para excluir neoplasia endometrial. Se recomienda que los pacientes consulten a su médico si experimentan sangrado o manchado durante el tratamiento con promestrieno.

La estimulación estrogénica sin oposición puede conducir a una transformación premaligna o maligna en los focos de endometriosis residual. Se recomienda monitorización estrecha cuando se usen estos medicamentos en mujeres que han experimentado histerectomía debido a endometriosis, si se conoce que tengan endometriosis residual.

Cáncer de mama, útero y ovario

El tratamiento sistémico con estrógenos puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer, en particular de útero, ovario y mama. No se espera que el promestrieno, cuya absorción sistémica durante la administración vaginal local es mínima, aumente el riesgo de cáncer, pero son aconsejables revisiones médicas periódicas.

Trastornos de tromboembolismo venoso, ictus y enfermedad arterial coronaria

El tratamiento hormonal sustitutivo con preparaciones con efecto sistémico se asocia con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), ictus y enfermedad arterial coronaria. No se espera que el promestrieno, cuya absorción sistémica durante la administración vaginal local es mínima, de lugar a un riesgo elevado de TEV, ictus y enfermedad arterial coronaria.

Los factores de riesgo de TEV reconocidos generalmente incluyen, uso de estrógenos sistémicos, aumento de la edad, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad grave ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), periodo de embarazo/postparto, lupus eritematoso sistémico (LES), y cáncer. NO existe consenso sobre el posible rol de venas varicosas en TEV.

Otras situaciones

Los estrógenos con efectos sistémicos pueden causar retención de líquidos o gran aumento de los triglicéridos en plasma, conduciendo a pancreatitis, y por lo tanto los pacientes con disfunción cardíaca, renal o con hipertriglicéridemia pre-existente, respectivamente deben ser observados cuidadosamente durante las primeras semanas de tratamiento. No se espera que el promestrieno, cuya absorción vaginal local es mínima, tenga efectos sistémicos.

Los estrógenos con efectos sistémicos aumentan la globulina fijadora de tiroxina (TBG), dando lugar a un aumento circulatorio de la hormona tiroidea total, según lo determinado por el yodo unido a proteínas (PBI), los niveles de T4 (por columna o por ensayos radioinmunológicos) o niveles de T3 (por ensayos radioinmunológicos). La captación de resina T3 disminuye, reflejando el TBG elevado. Concentraciones de T4 y T3 libres permanecen inalteradas. Otras proteínas de unión pueden elevarse en el suero, es decir, globulina de unión a corticoides (CBG), globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) dando lugar a un aumento de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormonas biológicas activas o libres permanecen inalteradas. Otras proteínas plasmáticas pueden aumentarse (sustrato renina/angiotensina, alfa-antitiroxina, ceruloplasmina). La absorción sistémica de promestrieno durante la administración vaginal local es mínima (ver sección 5.2 en la ficha técnica), por lo tanto, no se espera el efecto en la unión plasmática de proteínas.

Advertencias sobre excipientes:

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio (E-219) y parahidroxibenzoato de propilo, sal de sodio (E-217).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda el uso de este medicamento junto con espermicidas. El tratamiento vaginal local podría inactivar la acción contraceptiva del espermicida.

Debido a la administración intravaginal de promestrieno y a que su absorción es mínima, no se espera que tengan lugar interacciones medicamentosas clínicamente significativas con promestrieno.

Combinación no recomendada:

Espermicidas

Todos los tratamientos vaginales locales pueden inactivar los anticonceptivos espermicidas locales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe información suficiente sobre la utilización de promestrieno en mujeres embarazadas. Promestrieno no está indicado durante el embarazo. Si se queda embarazada durante el tratamiento con promestrieno debe interrumpirlo inmediatamente.

Los resultados de la mayoría de estudios epidemiológicos actuales referentes a la exposición fetal accidental a estrógenos indican que no hay efectos teratogénicos o fetotóxicos.

Lactancia

No se recomienda el uso de este medicamento durante el periodo de lactancia porque el medicamento podría pasar a la leche materna.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Colpotrofin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias están definidas según la clasificación de órganos y sistemas MedDRA:

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raros (<1/10.000): Alergia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raros (<1/10.000): Prurito en el lugar de aplicación

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raros (<1/10.000): Irritación en el lugar de la aplicación

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Hemorragia vaginal

Se han notificado otras reacciones adversas durante la administración de tratamientos que contienen estrógenos. Se hicieron estimaciones de riesgo basándose en la exposición sistémica y no se conoce como pueden extrapolarse al tratamiento local:

- Neoplasias benignas y malignas dependientes de estrógenos, por ejemplo cáncer de endometrio y cáncer de mama (ver también la sección “Contraindicaciones” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”)
- Tromboembolismo venoso, es decir, trombosis venosa profunda en pierna o pélvica y embolia pulmonar, es más frecuente entre los usuarios de terapia hormonal sustitutiva que entre los no usuarios. Para más información, ver sección “Contraindicaciones” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”
- Infarto de miocardio e ictus
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular
- Demencia probable por encima de los 65 años de edad.

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 Website: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

No se conocen efectos tóxicos con la aplicación tópica de Colprotrofin.

Teniendo en cuenta la vía de administración y que la absorción sistémica de promestrieno es mínima (ver sección 5.2), la sobredosificación sistémica es poco probable.

Sin embargo, el uso excesivo puede conducir a la exacerbación de los efectos secundarios locales como irritación, prurito y sensación de quemazón en la zona vulvar.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: estrógenos naturales y semisintéticos solos, código ATC: G03CA.

Mecanismo de acción

El promestrieno es un estrógeno derivado del estradiol y antiseborreico con acción trófica local sobre la mucosa vaginal.

Concebido exclusivamente para administración local, restaura el trofismo de los tegumentos (piel, mucosa) del aparato genital femenino, sin producir efectos estrogénicos en otras estructuras del tracto genital (útero) distancian en otros órganos a distancia (mamas, hipófisis, etc.).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de estrógenos en la mucosa vaginal varía en función del estado de la misma. Con el uso de estrógenos aplicados localmente, se ha visto que si el grado de atrofia es mayor también es mayor la absorción del fármaco. Tras la aplicación tópica, menos del 1% del promestrieno pasa a circulación sanguínea.

Metabolismo

La absorción de promestrieno tras la administración vaginal es muy reducida y eso imposibilita ver su metabolismo, experimentos in-vitro en ratas se ha observado que su metabolitos intermedios son 3-propoxi-estradiol y 17-metoxi-estradiol y los metabolitos finales son estrona y estradiol.

Eliminación

Cuando promestrieno se administró de forma oral, la eliminación fue mayoritariamente por vía fecal, a comparación con estradiol que fue renal. Administrado de forma tópica menos del 2% se recupera en orina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hay datos disponibles.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Monoestearato de glicerol

Oleato de decilo

Triglicéridos de cadena media

Glicerol (E-422)

Eumulgín

Parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio (E-219)

Parahidroxibenzoato de propilo, sal de sodio (E-217)

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio provisto de tapón a rosca de polipropileno y un aplicador.

Tubo con 30 g de crema.

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

TEVA PHARMA S.L.U.

C/ Anabel Segura, 11, Edificio Albatros B, 1ª planta

Alcobendas (Madrid) - 28108 – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

55.594

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

Fecha de la primera autorización: 04/12/1981

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2018