

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. Para iniciación y continuación del tratamiento de síntomas postmenopáusicos, se debe utilizar la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible (ver también sección 4.4).

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.

Para productos estrogénicos de aplicación vaginal para los que la exposición sistémica al estrógeno permanece dentro del rango normal postmenopáusico, no está recomendado añadir un progestágeno (ver sección 4.4).

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.

No debe administrarse una dosis doble para compensar dosis olvidadas. En caso de olvido de una dosis, ésta debe administrarse tan pronto como sea posible, y continuar con el esquema habitual.

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.

La evidencia en relación a los riesgos asociados con la terapia hormonal sustitutiva (THS) en el tratamiento de la menopausia precoz es limitada. No obstante, debido a los bajos niveles de riesgo absoluto en mujeres jóvenes, el balance de beneficios y riesgos para estas mujeres puede ser más favorable que en mujeres más mayores.

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 notificadas 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 endométrica (ver a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

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

Hiperplasia endometrial y carcinoma

En mujeres con un útero intacto el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma aumenta cuando se administran solamente estrógenos sistémicos por periodos prolongados.

Para productos estrogénicos de aplicación vaginal en los que la exposición sistémica a estrógenos permanece dentro del rango normal postmenopáusico, no está recomendado añadir un progestágeno.

La seguridad endometrial a largo plazo (más de un año) o en uso repetido de estrógenos administrados de forma local vaginal es incierta. Por lo tanto, si se repite el tratamiento, éste debe revisarse al menos anualmente.

La estimulación estrogénica sin oposición puede conducir a una transformación premaligna o maligna en los focos de endometriosis residual. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se usen estos

medicamentos en mujeres que han experimentado histerectomía debido a endometriosis, especialmente si se conoce que tengan endometriosis residual.

Si aparece sangrado o manchado en cualquier momento del tratamiento, se debe investigar el motivo, que puede incluir biopsia endometrial para excluir tumor maligno endometrial.

*Se han asociado los siguientes riesgos asociados con THS **sistémica** y aplica en un grado menor en productos estrogénicos para aplicación vaginal para los que la exposición sistémica a estrógenos permanece **dentro** del rango normal postmenopáusico. Sin embargo, deben considerarse en caso de tratamiento a largo plazo o uso repetido de este producto.*

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.

Cáncer de ovario

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

La evidencia epidemiológica de un amplio meta-análisis sugiere un ligero aumento del riesgo en mujeres que toman THS sistémica solamente de estrógenos, que comienza a ser aparente dentro de los 5 años de uso y disminuye sobre el tiempo después de finalizar el tratamiento.

Tromboembolismo venoso

La THS **sistémica** está asociada con un 1,3-3 veces más de riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis profunda en una vena o embolismo pulmonar. La ocurrencia de tal evento es más posible en el primer año de THS que después (ver sección 4.8) Los pacientes con estados tromboembólicos conocidos tienen un incremento del riesgo de TEV y la THS puede añadirse a este riesgo. La THS está, por tanto, contraindicada en estos pacientes (ver sección 4.3).

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

Como en todos los pacientes postoperatorio, necesitan considerarse medidas profilácticas para prevenir TEV tras la cirugía. Si se tiene que seguir una inmovilización prolongada tras una cirugía opcional, se recomienda interrumpir temporalmente la THS de 4 a 6 semanas antes. El tratamiento no debe reanudarse hasta que la mujer esté completamente movilizada.

En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero que tengan familiares cercanos con antecedentes de trombosis en edad temprana, puede ofrecerse una exploración tras un cuidadoso asesoramiento en relación con sus limitaciones (solo una proporción de defectos tromboembólicos son identificados mediante exploración).

Está contraindicada la THS si se identifica un defecto trombofílico que haya provocado trombosis en miembros de la familia o si el defecto es grave (por ejemplo, deficiencias de antitrombina, proteína S, o proteína C o una combinación de defectos).

Las mujeres que ya estén en tratamiento anticoagulante crónico requieren un estudio cuidadoso del beneficio-riesgo del uso de THS.

Si se genera TEV tras iniciar el tratamiento, se debe suspender el medicamento. Se debe advertir a los pacientes que contacten con su médico inmediatamente cuando son conscientes de un síntoma tromboembólico potencial (por ejemplo, inflamación dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad arterial coronaria (EAC)

Solamente estrógenos

Los datos aleatorios controlados encontrados no aumentaron el riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas que utilizaban terapia **sistémica** solamente de estrógenos.

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia **sistémica** solamente de estrógenos está asociada con un aumento de 1,5 veces más riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o tiempo que ha pasado desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo de base de accidente cerebrovascular es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo general de accidente cerebrovascular en mujeres que usen THS aumentará con la edad (ver sección 4.8).

Otras situaciones

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos y por lo tanto los pacientes con disfunción cardíaca, renal deben ser observados cuidadosamente.

Las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente deben monitorizarse estrechamente durante la sustitución de estrógenos o THS, ya que se han notificado casos raros de gran aumento de los triglicéridos en plasma conduciendo a pancreatitis con la terapia estrogénica en esta condición.

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).

El uso de THS no mejora la función cognitiva. Hay algunas evidencias de aumento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan utilizando terapia combinada continua o THS solamente de estrógenos después de los 65 años de edad.

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 sistémica es mínima, no es probable que tenga lugar ninguna interacción medicamentosa clínicamente significativas con promestrieno. Sin embargo se deben considerar interacciones con otros tratamientos locales aplicados vaginalmente.

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

No procede.

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

Efectos de clase asociados con la THS sistémica

Se han asociado los siguientes riesgos con la THS sistémica y aplican a un grado menor de productos estrogénicos para aplicación vaginal de los cuales la exposición sistémica a estrógenos permanece dentro del rango normal postmenopáusico.

Cáncer de ovario

El uso de THS sistémica ha sido asociado con un ligero aumento del riesgo de tener cáncer de ovario diagnosticado (ver sección 4.4).

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos notificaron un aumento del riesgo de cáncer de ovario en mujeres que están utilizando actualmente THS sistémica comparado con mujeres que nunca han utilizado THS (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). Para mujeres con edades entre 50 a 54 años que no han tomado THS, aproximadamente 2 mujeres de 2000 serán diagnosticadas con cáncer de ovario después de un periodo de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS **sistémica** se ha asociado con un aumento de 1,3-3 veces más riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis profunda en una vena o embolia pulmonar. La incidencia de tal evento es más probable en el primer año de uso de la terapia hormonal (ver sección 4.4). Se presentan a continuación los resultados de los estudios WHI:

WHI studies- Riesgo adicional de TEV durante 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por 1000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Razón de tasas e IC 95%	Casos adicionales por 1000 usuarias de THS
Solamente estrógenos orales*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*Estudio en mujeres sin útero

Riesgo de accidente cerebrovascular

El uso de THS **sistémica** está asociado con un aumento de hasta 1,5 veces más del riesgo relativo de accidente cerebrovascular. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante el uso de la THS.

Este riesgo relativo no es dependiente de la edad o de la duración de uso, pero como el riesgo basal es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo general de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad, ver sección 4.4.

Estudios combinados WHI – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular* durante 5 años de uso.

Rango de edad (años)	Incidencia por 1000 mujeres en el brazo placebo durante 5 años	Razón de tasas e IC 95%	Casos adicionales por 1000 usuarias de THS durante 5 años
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*no se hizo diferenciación entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

Se han notificado otras reacciones adversas en asociación con el tratamiento **sistémico** de estrógenos/progestágenos:

-
- 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 (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 Website: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

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

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.

Biotransformación

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 sus 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 15 g o 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

Theramex Ireland Limited
Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlanda

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

Septiembre 2020