

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Femmyn 0,03 mg óvulos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada óvulo contiene 0,03 mg de estriol.

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada óvulo contiene un máximo de 0,008 mg de butilhidroxitolueno.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Óvulo.

Óvulos homogéneos blancos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento local de los síntomas de la atrofia vaginal producida por la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas.

La experiencia en el tratamiento de personas mayores de 65 años es limitada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Durante las 3 primeras semanas de tratamiento se administra un óvulo al día. A continuación, la dosis de mantenimiento es de un óvulo dos veces por semana.

En el caso de estrógenos de aplicación vaginal para los que la exposición sistémica a estrógenos se mantiene dentro del rango normal en mujeres postmenopáusicas, no se recomienda la adición de progestágenos (ver sección 4.4).

Tanto en el tratamiento de inicio como en el tratamiento de continuación de los síntomas postmenopáusicos, se debe administrar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible (ver sección 4.4).

Forma de administración

El óvulo debe introducirse por vía intravaginal, preferiblemente por la noche, antes de acostarse.

En caso de olvido de una dosis

- Durante el tratamiento diario de las tres primeras semanas:

Si el olvido de una dosis no se detecta hasta el día siguiente, la dosis olvidada debe suprimirse y continuar con el esquema de dosificación habitual.

- Durante el tratamiento de mantenimiento de dos veces por semana:

Si se olvida una dosis en la fecha programada durante el tratamiento de mantenimiento de dos dosis por semana, la siguiente dosis debe administrarse tan pronto como sea posible y continuar con el esquema de dosificación habitual.

4.3. Contraindicaciones

- Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo.
- Tumores estrógeno-dependientes malignos o sospecha de los mismos (p. ej. cáncer de endometrio).
- Hiperplasia de endometrio no tratada.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Tromboembolismo venoso (TEV) o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Alteración trombofílica conocida (por ejemplo, deficiencia de proteína C, de proteína S o de antitrombina, ver sección 4.4).
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej. angina, infarto de miocardio).
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática, mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas.
- Porfiria.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la terapia local con estrógeno solo debe iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. Al igual que con todos los medicamentos a base de estrógenos, debe realizarse, al menos anualmente, una valoración minuciosa del beneficio/riesgo. El tratamiento solamente debe mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

La evidencia del riesgo asociado al uso de estrógenos en el tratamiento de los síntomas climatéricos en mujeres con menopausia prematura es limitada. Debido al bajo riesgo en mujeres jóvenes, el balance beneficio/riesgo en este grupo de población probablemente sea más favorable que en mujeres de edad más avanzada.

Femmyn no se debe combinar con otras preparaciones a base de estrógenos para tratamientos sistémicos, ya que no hay estudios de seguridad ni de valoración de riesgos a las concentraciones de estrógenos alcanzadas con tratamientos combinados.

Reconocimiento y controles médicos

Antes de iniciar o reinstaurar el tratamiento con estriol, se debe realizar una historia clínica completa personal y familiar. Además, se debe realizar una exploración física y ginecológica antes de empezar el tratamiento y, durante el tratamiento con Femmyn, se deben realizar chequeos de forma periódica. La frecuencia y naturaleza de exploraciones debe adaptarse a los riesgos individuales de cada mujer. Debe orientarse a las mujeres acerca de cuáles son los cambios que detecten que deben comunicar a su médico o enfermera, p. ej. sangrado inesperado o cambios en las mamas (ver sección “Cáncer de mama” a continuación).

Se recomienda realizar exploraciones, incluyendo técnicas de imagen apropiadas como la mamografía, de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

Las infecciones vaginales deben tratarse con la medicación adecuada antes de empezar el tratamiento con Femmyn.

Situaciones que requieren supervisión

Si aparece cualquiera de estas situaciones, ha ocurrido previamente y/o se ha agravado durante un embarazo o durante un tratamiento hormonal previo, debe vigilarse estrechamente a la paciente. Las

condiciones que seguidamente se enumeran pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Femmyn, en concreto:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis.
- Factores de riesgo o antecedentes de trastornos tromboembólicos (ver a continuación).
- Factores de riesgo para tumores estrógeno-dependientes, por ejemplo cáncer de mama en familiares de primer grado.
- Hipertensión arterial.
- Trastornos hepáticos (por ejemplo adenoma hepático).
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular.
- Colelitiasis.
- Migraña o cefalea (grave).
- Lupus eritematoso sistémico (LES).
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación).
- Epilepsia.
- Asma.
- Otosclerosis.

Razones para suspender la terapia inmediatamente

La terapia debe suspenderse si aparece alguna contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática.
- Aumento significativo en la presión arterial.
- Aparición por primera vez de cefalea tipo migraña.
- Embarazo.

Hiperplasia y carcinoma endometrial

- En mujeres con útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial se incrementa cuando se administran estrógenos solos durante períodos prolongados.
- Para los medicamentos de estrógenos de aplicación vaginal en los cuales la exposición sistémica a los estrógenos se mantiene dentro del rango normal postmenopáusico, no es recomendable la adición de un progestágeno.
- Se desconoce la seguridad endometrial a largo plazo (más de un año) o de tratamientos de repetición del estrógeno administrado localmente. Por lo tanto, se recomienda al menos la revisión anual en caso de tratamientos de repetición.
- La estimulación estrogénica sin oposición con progestágenos puede llevar a transformación premaligna y maligna de los focos residuales de endometriosis. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se utilice este medicamento en mujeres histerectomizadas por endometriosis, especialmente si presentan endometriosis residual.
- Si aparecen hemorragias o manchado durante el tratamiento o si éstos continúan una vez el tratamiento se ha interrumpido, se debe investigar la etiología, realizando incluso una biopsia endometrial para excluir malignidad endometrial.

Los siguientes riesgos han sido asociados con la THS sistémica y son menos frecuentes en medicamentos que contienen de estrógenos de aplicación vaginal en los cuales la exposición sistémica a los estrógenos se mantiene dentro del rango normal postmenopáusico. Aun así, deben ser considerados en caso de uso repetido o a largo plazo 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 en base a un metaanálisis sugiere un ligero aumento del riesgo en mujeres que reciben THS sistémica a base de estrógenos solos, que se manifiesta tras 5 años de tratamiento y disminuye a lo largo del tiempo tras la finalización del mismo.

Tromboembolismo venoso

- La THS sistémica se asocia a un aumento de entre 1,3-3 veces del riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), como trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La incidencia es más probable durante el primer año de THS que en los siguientes (ver sección 4.8).
- Las pacientes con alteraciones trombofílicas conocidas tienen mayor riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3).
- Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen uso de estrógenos, aumento de edad, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (índice de masa corporal > 30 Kg/m²), embarazo o periodo postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV.
Deben considerarse medidas profilácticas para prevenir el TEV tras cirugía. Si se espera una inmovilización prolongada tras cirugía, se recomienda interrumpir la THS de 4 a 6 semanas antes, y no reiniciarla hasta movilización completa.
- En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a edades tempranas, se puede ofrecer un cribado después de haber informado detalladamente de sus limitaciones (solo una parte de los defectos trombofílicos se identifican mediante el cribado).
Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en familiares o si el efecto es grave (deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C, o una combinación de trastornos), la THS está contraindicada.
- Las mujeres que ya estén en tratamiento crónico con anticoagulantes, requieren una valoración cuidadosa del beneficio/riesgo del uso de THS antes de comenzar el tratamiento.
- El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV tras iniciar el tratamiento con este medicamento. Se debe advertir a las pacientes que deben contactar inmediatamente con su médico si observan la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej. tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad de las arterias coronarias

Datos de estudios aleatorizados y controlados no encontraron un mayor riesgo de enfermedad de las arterias coronarias en mujeres histerectomizadas en tratamiento con terapia sistémica con estrógenos solos.

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia sistémica con estrógeno solo se asocia con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo relativo no cambia con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de accidente cerebrovascular está claramente relacionado con la edad, el riesgo total en mujeres usuarias de THS aumenta con la edad (ver sección 4.8).

Otras situaciones

- Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, por esta razón, las pacientes con disfunción cardíaca o renal deberán ser estrechamente vigiladas.
- Durante la THS o el tratamiento con estrógenos, se deberá vigilar estrechamente a las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, dado que se han notificado casos de elevaciones importantes de los triglicéridos plasmáticos que han provocado pancreatitis.
- Los estrógenos aumentan los niveles de globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que incrementa las hormonas tiroideas totales circulantes, como reflejan las mediciones del yodo conjugado con proteínas (PBI), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La captación de T3 por resina está disminuida, lo que refleja el aumento de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Otras proteínas de unión pueden también estar elevadas en suero, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG), lo que aumenta los niveles de corticosteroides circulantes y esteroides sexuales, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o

biológicamente activa no se modifican. Pueden aumentar otras proteínas plasmáticas (como el sustrato renina/angiotensinógeno, la alfa-1-antitripsina y la ceruloplasmina).

- El uso de THS no mejora la función cognitiva. Existen algunas evidencias de aumento del riesgo de demencia probable en mujeres que inician el tratamiento combinado continuo o THS con estrógenos solos después de los 65 años.

Información sobre excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas porque contiene butilhidroxitolueno.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a la administración vaginal y la mínima absorción sistémica es poco probable que haya interacciones clínicas relevantes. No obstante, se deberían considerar interacciones con otros tratamientos vaginales aplicados localmente.

El uso simultáneo de Femmyn con preservativos de látex puede reducir la tensión de éstos y afectar la seguridad proporcionada por los preservativos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

-

Embarazo

Femmyn no debe utilizarse durante el embarazo. Si se produce embarazo durante el uso de Femmyn, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha con exposición fetal inadvertida a los estrógenos no mostraron efectos teratógenos o fetotóxicos.

Lactancia

Femmyn no está indicado durante la lactancia. No obstante, las dosis que se administran por vía vaginal son muy bajas y no se espera que interfieran en la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Femmyn no tiene influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Al inicio del tratamiento, cuando las capas epiteliales de la vagina todavía están atróficas, puede aparecer irritación local. Puede aparecer sensación de calor, dolor y/o prurito, pero estas reacciones adversas suelen ser transitorias y de intensidad leve.

Las reacciones adversas descritas se han clasificado según su frecuencia en:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Trastornos gastrointestinales		Molestia anorrectal
Trastornos renales y urinarios	Disuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Escozor vulvovaginal, prurito, dolor	Secreción vaginal

Efectos de clase asociados con THS

Los siguientes riesgos se han asociado al THS sistémico y afecta en menor medida a medicamentos que contienen estrógenos de aplicación vaginal para los que la exposición sistémica a estrógenos se mantiene dentro del rango postmenopáusico normal.

Cáncer de ovario

El uso de THS sistémica se ha asociado a un riesgo ligeramente superior de cáncer ovario (ver sección 4.4).

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó mayor riesgo de cáncer de ovario en mujeres en tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 2.000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres en un periodo de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

La THS sistémica está asociada a un aumento del riesgo relativo de 1,3 – 3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso, por ejemplo, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La incidencia de alguno de estos eventos es mayor en el primer año de tratamiento THS (ver sección 4.4). Los resultados del WHI se presentan a continuación:

Estudios WHI – Riesgo adicional de TEV después de más de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en brazo placebo tras 5 años	Razón de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS
Estrógenos solos por vía oral***			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
*** Estudio en mujeres sin útero			

Riesgo de ictus isquémico

El uso de THS sistémica está asociado con un aumento del riesgo relativo de hasta 1,5 veces de padecer un ictus isquémico. El riesgo de un ictus hemorrágico no aumenta durante el uso de THS. Este riesgo relativo no depende de la edad o la duración del uso, pero como el riesgo base es muy dependiente de la edad, el riesgo total de ictus en mujeres que usan THS se incrementará con la edad, ver la sección 4.4.

Estudios combinados WHI – Riesgo adicional de ictus isquémico**** después de más de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en brazo placebo por más de 5 años	Razón de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por 1.000 usuarios de THS
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)
**** No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y el ictus hemorrágico.			

Se han comunicado otros efectos adversos durante el tratamiento con la asociación de estrógenos y progestágenos sistémicos:

- Alteración de la vesícula biliar.
- Alteraciones subcutáneas y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Probable demencia en mujeres de edad superior a 65 años (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La toxicidad del estriol es muy baja. La sobredosificación con Femmyn tras la administración vaginal es muy improbable. Los síntomas que pueden aparecer en caso de administrar una dosis elevada son náuseas, vómitos y sangrado vaginal. No se conoce un antídoto específico. Puede administrarse tratamiento sintomático en caso necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

La sustancia activa, estriol semisintético, es químicamente idéntica al estriol humano que se produce de forma natural en el cuerpo. Estriol ejerce sus efectos farmacológicos a través de su acción sobre los receptores estrogénicos (RE). En mujeres postmenopáusicas, la disminución de los niveles de estrógenos origina sequedad, picor y mayor irritabilidad en las zonas genitales. El estriol administrado localmente por vía vaginal actúa directamente en los tejidos sensibles a estrógenos del tracto genital inferior, aliviando los síntomas de la atrofia vaginal. Estriol induce la normalización del epitelio vaginal. En la vagina, en lugar de un perfil de células atróficas, se encuentran principalmente células intermedias y un número ascendente de células superficiales. Se ha observado que desaparecen los trastornos inflamatorios y se restablece la flora vaginal de *Lactobacillus* (flora de Döderlein).

Eficacia clínica

La superioridad de Femmyn frente a placebo en el tratamiento de la atrofia vaginal se demostró en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego que incluyó 438 mujeres postmenopáusicas. La administración intravaginal de las bajas dosis de estriol resultó en una mejora significativa de las variables objetivas (índice de maduración vaginal, pH vaginal) así como un alivio de síntomas más molestos (MBS) relacionados con la atrofia vaginal, tras 12 semanas de tratamiento ($p < 0,001$ para los tres parámetros).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se realizó un ensayo farmacocinético en mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de atrofia vaginal para estudiar el alcance de la exposición sistémica al estriol de Femmyn. El tratamiento fue por vía vaginal una vez al día durante 21 días. Una hora después de administrar una sola dosis de 0,03 mg de estriol la concentración máxima plasmática de estriol (C_{max}) aumentó hasta 42,11 pg/ml. Doce horas después de la administración de estriol, la concentración había descendido por debajo de 5 pg/ml (límite inferior de cuantificación) en todas las pacientes.

Después de un tratamiento diario durante 21 días, la concentración máxima dos horas después de la administración fue de 11,9 pg/ml. Este valor permanece en el intervalo de concentraciones plasmáticas de estriol en mujeres postmenopáusicas. La concentración media tras dosis múltiples fue 2,2 pg/ml.

Distribución

En plasma, aproximadamente el 8% del estriol se encuentra de forma libre, el 91% se fija a la albúmina y el 1% a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

Biotransformación

Por metabolismo hepático se producen glucurónidos y sulfatos.

Eliminación

El estriol se excreta principalmente en su forma conjugada por vía renal y una pequeña parte por la bilis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Los estudios de toxicidad reproductiva han demostrado una fetotoxicidad con la exposición al estriol. Estos efectos están relacionados con acciones farmacodinámicas bien conocidas de los estrógenos. También se ha reportado que la administración de estrógenos a hembras de roedores provoca el síndrome de celo persistente con infertilidad y falta de ciclicidad reproductiva.

No se dispone de datos preclínicos para la administración por vía vaginal.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

La sustancia activa, estriol, muestra un riesgo medioambiental para el ambiente acuático, especialmente para los peces.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Butilhidroxitolueno
Mono/di-(Z,R)-12-hidroxi octadeca-9-enoato de glicerol
Glicéridos semisintéticos sólidos
Macrogol, éter cetosteárico

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tiras de aluminio/PE laminado que contienen los óvulos, acondicionadas en una caja de cartón.
Tamaños de los envases 10, 15, 20 ó 30 óvulos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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.

Este medicamento puede presentar un riesgo para el medio ambiente acuático (ver sección 5.3).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 – Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82.222

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

Junio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>