

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gelistrol 50 microgramas/g gel vaginal

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g de gel vaginal contém 50 microgramas de estriol.

Excipientes: 1 g de gel vaginal contém 1.60 mg de para-hidroxibenzoato de metilo sódico e 0.20 mg de para-hidroxibenzoato de propilo sódico.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gel vaginal.

Gel homogéneo, sem cor, transparente ou ligeiramente translúcido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento local da secura vaginal em mulheres pós-menopáusicas com atrofia vaginal.

4.2 Posologia e modo de administração

Gelistrol 50 microgramas/g gel vaginal é um medicamento contendo apenas estrogénio para uso vaginal.

Gelistrol deve ser introduzido na vagina usando um aplicador de dose calibrada, seguindo cuidadosamente as "Instruções de uso" incluído no folheto informativo.

Um aplicador-dose (aplicador cheio até à marca) fornece uma dose de 1 g de gel vaginal contendo 50 microgramas de estriol.

Para início e continuação do tratamento dos sintomas da menopausa, deverá ser usada a menor dose eficaz durante o menor período de tempo (ver também secção 4.4).

Tratamento inicial: um aplicador-dose de gel vaginal por dia durante 3 semanas (preferencialmente ao deitar).

Como tratamento de manutenção, recomenda-se um aplicador-dose de gel vaginal duas vezes por semana (de preferência ao deitar). Após 12 semanas de tratamento o médico deve avaliar a continuação do tratamento.

Uma dose esquecida deve ser aplicada assim que se lembrar, a menos que tenham passado mais de 12 horas. Neste caso, a dose esquecida deve ser ignorada e a próxima dose administrada no horário habitual.

4.3 Contra-indicações

- Presença, antecedentes ou suspeita de cancro da mama
- Presença ou suspeita de tumores malignos estrogénio-dependentes (por ex. cancro do endométrio)
- Hemorragia genital não diagnosticada
- Hiperplasia endometrial não tratada
- Tromboembolismo venoso prévio ou actual, de origem idiopática (trombose venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Doença tromboembólica arterial activa ou recente (ex. angina, enfarte do miocárdio)
- Doença hepática aguda ou antecedentes de doença hepática, enquanto os valores não retomam a normalidade
- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes
- Porfíria

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Para o tratamento dos sintomas da menopausa, o tratamento local com estrogénios apenas deve ser iniciado quando os sintomas afectam adversamente a qualidade de vida. Como com todos os produtos à base de estrogénios, deverá ser efectuada uma análise cuidadosa dos riscos e benefícios pelo menos uma vez por ano. O tratamento deve ser continuado apenas enquanto o benefício superar o risco.

Gelistrol 50 microgramas/g gel vaginal não deve ser combinado com preparações estrogénicas para tratamento sistémico, uma vez que não existem estudos de segurança e risco com as concentrações de estrogénio alcançadas em tratamentos combinados.

O aplicador intravaginal pode causar ligeiro trauma local, especialmente em mulheres com atrofia vaginal severa.

Precauções com os excipientes

Gelistrol 50 microgramas/g gel vaginal contém para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E 219) e para-hidroxibenzoato de propilo sódico (E 217). Podem causar reacções alérgicas (possivelmente retardadas).

Exame médico/accompanhamento clínico

Antes de iniciar ou reinstaurar o tratamento com estriol, deverá ser recolhida a história clínica pessoal e familiar completa. Deverá ser realizado um exame médico geral e

ginecológico (incluindo exame pélvico e da mama), tendo em conta a própria história da doença da doente e as contra-indicações e precauções associadas ao tratamento.

Durante o tratamento, recomendam-se exames médicos periódicos com uma frequência e natureza orientada para a mulher individual. As doentes devem ser avisadas sobre as alterações na mama e que devem ser reportadas ao seu médico ou enfermeiro.

Recomenda-se investigações, incluindo mamografias, de acordo com as orientações práticas clínicas actuais, modificadas tendo em conta as necessidades clínicas individuais.

No caso de infecções vaginais, estas devem ser tratadas antes de iniciar o tratamento com Gelistrol 50 microgramas/g gel vaginal.

Situações que necessitam de vigilância médica

Se alguma das seguintes situações estiver presente, tiver ocorrido previamente e/ou se tenha agravado durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior, a doente deverá ser vigiada cuidadosamente. Deverá ser tido em conta que pode ocorrer, recorrer ou agravar as seguintes situações durante o tratamento com Gelistrol 50 microgramas/g gel vaginal, em particular:

- Leiomioma (fibróides uterinos) ou endometriose
- Antecedentes de alterações tromboembólicas ou presença de factores de risco (ver secção “Perturbação tromboembólica venosa”)
- Factores de risco para tumores estrogénio-dependentes, ex. hereditariedade em 1º grau para cancro da mama
- Hipertensão
- Perturbações hepáticas (ex. adenoma hepático)
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular
- Colelitíase
- Enxaqueca ou cefaleias (graves)
- Lúpus eritematoso sistémico (LES)
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver secção “hiperplasia endometrial”)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerose

Razões para a descontinuação imediata do tratamento:

O tratamento deve ser descontinuado caso seja detectada uma contra-indicação e nas seguintes situações:

- Icterícia ou deterioração da função hepática
- Aumento significativo da pressão arterial
- Ocorrência de um novo tipo de enxaquecas
- Gravidez

Hiperplasia endometrial

O risco de hiperplasia endometrial e carcinoma no tratamento oral apenas com estrogénio depende da duração do tratamento e da dose de estrogénio. Um aumento do risco de

hiperplasia endometrial ou tumor uterino não foi associado ao tratamento com estriol por uso vaginal. No entanto, se for necessário um tratamento continuado, recomendam-se exames médicos periódicos, tendo especial atenção aos sintomas sugestivos de hiperplasia endometrial ou malignidade endometrial.

Se ocorrer hemorragias ou spotting em qualquer altura do tratamento, deve-se investigar a causa o que pode incluir biopsia endometrial para excluir malignidade endometrial. Uma estimulação com estrogénios não controlada pode levar a uma transformação pré-maligna no foco residual do endometriose. Assim, recomenda-se precaução quando este medicamento é usado por uma mulher que sofreu histerectomia devido a endometriose, especialmente se existir endometriose residual.

Cancro da mama, útero e ovários

O tratamento sistémico com estrogénios pode aumentar o risco de alguns tipos de cancro, principalmente o cancro da mama, útero e ovários. Não se espera que Gelistrol 50 micrograms/g gel vaginal administrado localmente e contendo baixa dose de estriol aumente o risco de cancro.

Perturbação tromboembólica venosa, AVC e doença arterial coronária

O tratamento de substituição hormonal com preparações com efeito sistémico está associado a um aumento de risco de tromboembolismo venoso (VTE), AVC e doença arterial coronária. Não se espera que Gelistrol 50 micrograms/g gel vaginal administrado localmente e contendo baixa dose de estriol aumente o risco VTE, AVC e doença arterial coronária.

Os factores de risco geralmente reconhecidos para VTE incluem história pessoal ou familiar, obesidade grave ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) e lúpus eritematoso sistémico (LES). Não existe consenso sobre o possível efeito das veias varicosas no VTE. Recomenda-se supervisão apertada nestes doentes.

Outras condições

Os estrogénios com efeito sistémico podem causar retenção de fluidos ou aumento dos triglicéridos plasmáticos, por esta razão, doentes com perturbações cardíacas ou insuficiência renal ou com hipertrigliceridémia pré-existente devem ser cuidadosamente observados durante as primeiras semanas de tratamento. Gelistrol 50 microgramas/g gel vaginal contém uma baixa dose de estriol para tratamento local, pelo que não se esperam efeitos sistémicos.

Doentes que sofram de insuficiência renal grave devem ser cuidadosamente observados, pois pode ocorrer aumento do nível do estriol circulante.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram realizados estudos de interacção entre Gelistrol 50 microgramas/g gel vaginal e outros medicamentos. Como Gelistrol é administrado localmente numa baixa dose, não se esperam interacções clinicamente relevantes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Gelistrol 50 microgramas/g gel vaginal não está indicado durante a gravidez.

Se engravidar durante o tratamento com Gelistrol 50 microgramas/g gel vaginal, o tratamento deve ser imediatamente interrompido.

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a exposição de grávidas ao estriol. Os resultados dos estudos epidemiológicos mais relevantes há data sobre a exposição inadvertida de fetos, não revelam a existência de efeitos teratogênicos ou fetotóxicos.

Amamentação

Gelistrol 50 microgramas/g gel vaginal não está indicado durante o aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Gelistrol 50 mg/g gel vaginal não produz efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis de estriol são geralmente reportados em 3-10% das doentes tratadas. Geralmente são transitórios e de intensidade moderada.

No início do tratamento, quando a membrana mucosa da vagina está ainda atrofica, pode ocorrer irritação local sob a forma de sensação de calor e/ou prurido.

Os efeitos indesejáveis que surgiram em ensaios clínicos realizados com Gelistrol 50 microgramas/g gel vaginal foram classificados de acordo com a frequência:

Classes de Sistema Órgão	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10,0000$ a $< 1/1,000$)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Prurido genital		
		Dor pélvica, erupção genital	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Prurido no local de aplicação		
		Irritação no local de aplicação	
Infecções e infestações		Candidíase	

Doenças do sistema nervoso		Dor de cabeça	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido		
		Prurigo	

Gelistrol é um gel vaginal administrado localmente contendo uma dose muito pequena de estriol e um sistema auto-limitado de exposição (que demonstrou ser praticamente desprezível após administração repetida), como tal é extremamente improvável que produza os efeitos graves mais associados à terapia oral de substituição de estrogénio. No entanto, foram reportadas outras reacções adversas muito raras com o tratamento sistémico com doses elevadas de estrogénio/progestin. Que são:

- Neoplasmas malignos e benignos estrogénio-dependentes, ex. cancro do endométrio e cancro da mama (ver secções “4.3 Contra-indicações” e “4.4 Advertências e precauções especiais de utilização”)
- Tromboembolismo venoso, i.e, trombose venosa profunda das pernas ou pélvica e embolia pulmonar, é mais frequente entre as utilizadoras da terapia hormonal de substituição do que nas não-utilizadoras. Para mais informação, ver as secção “4.3 Contra-indicações” e “4.4 Advertências e precauções especiais de utilização”.
- Enfarte do miocárdio e AVC
- Doença vesicular biliar
- Perturbações dos tecidos cutâneos e subcutâneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodosum, púrpura vascular.
- Demência provável.

4.9 Sobredosagem

A toxicidade do estriol é muito baixa. É pouco provável que ocorra sobredosagem de Gelistrol 50 microgramas/g gel vaginal com aplicação vaginal. Os sintomas que podem ocorrer no caso de uma dose elevada ser acidentalmente ingerida são náuseas, vómitos e hemorragia vaginal nas mulheres. Não se conhece um antídoto específico. Se necessário, deve ser instituído tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Estrogénios; Código ATC: G03CA04

Gelistrol 50 microgramas/g gel vaginal contém um estriol sintético que é quimicamente e biologicamente idêntico ao estriol humano. O estriol exerce efeito farmacológico e biológico através da sua acção nos receptores dos estrogénios (ER). O estriol tem uma afinidade para se ligar aos receptores do estrogénio da bexiga e da mucosa vaginal

relativamente elevada e uma afinidade relativamente baixa para se ligar aos receptores do estrogénio do tecido do endométrio e da mama. Por esta razão, a ligação do estrogénio aos receptores do estrogénio do endométrio é muito curto para induzir uma verdadeira proliferação quando o estriol é administrado uma vez ao dia, enquanto que a sua ligação aos receptores de estrogénio da mucosa vaginal é suficiente para exercer um efeito vaginotrófico completo apesar de se usarem doses muito baixas de estriol.

Nas mulheres em menopausa, a diminuição dos níveis de estrogénio faz com que as áreas genitais se tornem secas, com comichão e facilmente irritáveis. O estriol vaginal local actua directamente nos tecidos sensíveis ao estrogénio do tracto genito-urinário inferior, aliviando os sintomas da atrofia vaginal. O estriol induz a normalização do epitélio vaginal, cervical e uretral e assim ajuda a restaurar a microflora normal e o pH fisiológico da vagina. Além disso, o estriol aumenta a resistência das células epiteliais vaginais contra infecções e inflamações e diminui a incidência das queixas urogenitais.

O estriol pode ser usado no tratamento dos sintomas e queixas vaginais (secura vaginal, comichão, desconforto e dor) devido à deficiência de estrogénio associada à menopausa (tanto de origem natural como induzido cirurgicamente).

Num ensaio clínico randomizado contra placebo, a aplicação intravaginal de uma baixa dose de estriol (50 microgramas por aplicação) resultou numa melhoria significativa na maturação do epitélio vaginal, pH vaginal e sinais de atrofia vaginal tais como a fragilidade, secura e palidez da mucosa e achatamento das camadas. Na análise das respostas por sintoma (endpoint secundário), verificou-se significado estatístico para a secura vaginal, mas não para dispareunia, prurido vaginal, sensação de calor e disúria, após 12 semanas de tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração única de Gelistrol 50 microgramas/g gel vaginal, o estriol é rapidamente absorvido e o pico da concentração plasmática de estriol de 106 ± 63 pg/ml é alcançado em 2 (intervalo 0.5 – 4) h. Após este pico, a concentração plasmática de estriol decresce mono-exponencialmente com um tempo de semi-vida médio de 1.65 ± 0.82 h.

Após 21 dias de tratamento repetido com Gelistrol, a absorção diminui significativamente e a exposição sistémica é praticamente desprezível. Os níveis de estriol encontravam-se abaixo do limite de quantificação em todos os indivíduos analisados 24 h após- dose.

Praticamente a totalidade do estriol (90%) liga-se à albumina plasmática e o estriol quase não se liga à globulina de ligação das hormonas sexuais (SHBG).

O metabolismo do estriol consiste, sobretudo, na conjugação e desconjugação durante a circulação enterohepática. O estriol é excretado principalmente pela urina, sob a forma conjugada. Apenas uma pequena fracção ($\leq 2\%$) é excretada através das fezes, principalmente sob a forma de estriol não conjugado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As propriedades toxicológicas do estriol são bem conhecidas. Não existem dados pré-clínicos com relevância para a avaliação da segurança para além dos já considerados nas outras secções do resumo das características do medicamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glicerol (E 422)

Para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E 219)

Para-hidroxibenzoato de propilo sódico (E 217)

Policarbófilo

Carbómero

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Água purificada.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

1 ano.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tubo de alumínio de 30 g. O tubo é acondicionado numa embalagem de cartão juntamente com um adaptador para aplicador vaginal e 2 blister contendo 15 cânulas descartáveis com uma marca de enchimento e um êmbolo reutilizável e o folheto informativo para o doente.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

APROVADO EM 22-09-2010 INFARMED

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Italfarmaco, S.A.
San Rafael, 3
28108 Alcobendas (Madrid)
Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO