

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gelistrol 50 microgramos/g gel vaginal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de gel vaginal contiene 50 microgramos de estriol.

Excipientes: 1 g de gel vaginal contiene 1,60 mg de parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio y 0,20 mg de parahidroxibenzoato de propilo, sal de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel vaginal.

Gel homogéneo, incoloro, transparente o ligeramente translúcido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento local de la sequedad vaginal en mujeres postmenopáusicas con atrofia vaginal.

4.2. Posología y forma de administración

Gelistrol es un medicamento que contiene estrógeno solo, para administración por vía vaginal.

Guía sobre como comenzar o continuar un tratamiento

El tratamiento con Gelistrol puede comenzarse en cualquier momento tras la aparición de atrofia vaginal.

Tratamiento inicial: una aplicación diaria de gel vaginal durante 3 semanas (preferiblemente antes de acostarse).

Como tratamiento de mantenimiento se recomienda una aplicación de gel vaginal dos veces por semana (preferiblemente antes de acostarse). El médico debe valorar la continuación del tratamiento tras 12 semanas.

Debe administrarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible tanto en el tratamiento inicial como en el tratamiento de continuación e los síntomas postmenopáusicos (ver sección 4.4).

En caso de olvido de una dosis, esta debe administrarse tan pronto como sea posible, a menos que hayan transcurrido más de 12 horas. En esta situación, no se debe administrar la dosis olvidada sino saltarla y administrar la dosis siguiente de acuerdo con el esquema de dosificación habitual.

Administración

Gelistrol debe introducirse en la vagina mediante un aplicador con la dosis marcada, siguiendo cuidadosamente las “Instrucciones de uso” incluidas en el prospecto y descritas a continuación.

Una aplicación (aplicador lleno hasta la marca) libera una dosis de 1 g de gel vaginal, que corresponde a 50 microgramos de estriol. El aplicador lleno debe ser insertado en la vagina y vaciado, preferiblemente por la noche.

Para aplicar el gel, tumbese con las rodillas flexionadas y separadas. Inserte con cuidado el aplicador profundamente en la vagina y empuje lentamente el émbolo hacia abajo, hasta que todo el gel se introduzca en la vagina.

Después de usar el aplicador, saque el émbolo de la cánula y, en función de la presentación de Gelistrol, puede limpiar o desechar la cánula tal y como se indica en “Instrucciones de uso” incluidas en el prospecto.

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).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Hiperplasia de endometrio no tratada.
- Tromboembolismo venoso idiopático o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej. angina, infarto de miocardio).
- Trastornos de la coagulación conocidos (tales como deficiencia de proteína C, de proteína S o deficiencia de antitrombina, ver Sección 4.4); Hepatopatía aguda o antecedentes de hepatopatía en el caso de que las pruebas de función hepática no hayan vuelto a la normalidad
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1
- Porfiria

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas post-menopáusicos, la terapia local con estrógenos sólo debe iniciarse cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida de la mujer.

En todos los casos, se debe realizar una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios al menos una vez al año y la THS sólo debe continuar mientras el beneficio sobrepase el riesgo.

Gelistrol no debe combinarse con preparaciones con estrógenos para tratamiento sistémico, ya que no existen estudios de seguridad ni de valoración del riesgo a las concentraciones de estrógenos que se alcanzan en los tratamientos de combinación.

El aplicador intravaginal puede provocar un traumatismo local menor, especialmente en mujeres con atrofia vaginal severa.

Reconocimiento y controles médicos durante el tratamiento

Antes de iniciar o reinstaurar el tratamiento con estríol, debe realizarse una historia clínica personal y familiar completa. El examen físico (incluyendo el exámen pélvico y mamario) debe guiarse por esto y por las contraindicaciones y advertencias de uso.

Se recomienda realizar exámenes médicos periódicos durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia se adaptará a las condiciones de cada mujer. Se debe informar a las pacientes sobre los posibles cambios en sus mamas que deben ser comunicados a su médico o enfermera (Ver a continuación “Cancer de mama”).

Se deberían realizar las exploraciones, incluyendo la mamografía, de acuerdo a las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

En caso de infecciones vaginales, éstas deben tratarse antes de comenzar el tratamiento con Gelistrol.

Condiciones que requieren vigilancia

Si se presenta cualquiera de estas situaciones, han ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo, debe vigilarse estrechamente a la paciente. Se debe tener en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Gelistrol, en particular:

- Leiomiomas (fibromas uterinos) o endometriosis.
- Factores de riesgo de trastornos tromboembólicos (ver sección “Trastorno tromboembólico venoso” a continuación).

- Factores de riesgo de tumores estrógeno dependientes, p. ej. cáncer de mama en familiares de primer grado.
- Hipertensión arterial
- Trastornos hepáticos (p. ej- adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver sección “Hiperplasia de endometrio)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

Razones para la suspensión inmediata del tratamiento

La terapia debe suspenderse en caso de aparición de una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Cefalea migrañosa de nueva aparición.
- Embarazo

Gelistrol es una preparación de estriol de dosis baja que actúa localmente y por lo tanto la ocurrencia de las condiciones mencionadas a continuación es menos probable que con el tratamiento estrogénico sistémico.

Hiperplasia de endometrio y carcinoma

El riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio en el tratamiento oral con estrógenos sólo depende tanto de la duración del tratamiento como de la dosis de estrógenos. No se ha relacionado el tratamiento con estriol por vía vaginal con un aumento del riesgo de hiperplasia de endometrio o cáncer de útero. Sin embargo, si se requiere un tratamiento continuado, se recomienda realizar revisiones periódicas, con especial atención a cualquier síntoma indicativo de hiperplasia o enfermedad maligna endometrial.

Si aparecen hemorragias o sangrados irregulares en cualquier momento de la terapia, deberá investigarse la etiología, realizando incluso una biopsia endometrial para excluir enfermedad maligna endometrial.

La estimulación con estrógenos sólo puede conducir a transformación premaligna de los focos residuales de endometriosis. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administre este producto a mujeres que se han sometido a una histerectomía por endometriosis, especialmente si se sabe que tienen 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 Gelistrol, que contiene una baja dosis de estriol, administrado localmente aumente el riesgo de cáncer

Trastorno tromboembólico venoso, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria

La terapia hormonal sustitutiva con preparaciones con efecto sistémico se asocia con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria. No se espera que Gelistrol, que contiene una baja dosis de estriol para tratamiento local, produzca un mayor riesgo de TEV, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria.

Entre los factores de riesgo de TEV se incluyen antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal IMC > 30 kg/m²) y lupus eritematoso sistémico (LES). No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV. Se recomienda una vigilancia estrecha en estas pacientes.

Otros trastornos

Los estrógenos con efectos sistémicos pueden causar retención de líquidos o aumento de triglicéridos plasmáticos, por lo que se deberá vigilar estrechamente durante las primeras semanas de tratamiento a las pacientes con enfermedades cardíacas, alteración de la función renal o con hipertrigliceridemia preexistente

respectivamente. Gelistrol contiene una baja dosis de estriol para tratamiento local, por lo que no se esperan efectos sistémicos.

Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con insuficiencia renal grave, ya que cabe esperar que aumenten los niveles de estriol circulante.

Advertencias sobre excipientes

Gelistrol 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 han realizado estudios de interacción entre Gelistrol y otros medicamentos. Puesto que este medicamento se administra localmente a baja dosis, no se esperan interacciones clínicamente relevantes.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Gelistrol no está indicado durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con Gelistrol, el tratamiento se interrumpirá inmediatamente. No existen datos clínicos de la exposición a estriol durante el embarazo. Los resultados de la mayoría de estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha con exposición fetal inadvertida a los estrógenos no mostraron efectos teratógenos o fetotóxicos.

Lactancia

Gelistrol no está indicado durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Gelistrol no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Normalmente, se han descrito reacciones adversas con estriol en un 3-10% de las pacientes tratadas. Suelen ser transitorias y de intensidad leve.

Al principio del tratamiento, cuando la membrana mucosa de la vagina todavía está atrófica, puede producirse irritación local en forma de sensación de calor y/o picor.

Las reacciones adversas encontradas en los ensayos clínicos realizados con Gelistrol se han clasificado de acuerdo a la frecuencia de aparición:

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1000$)
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Prurito genital	Dolor pélvico, erupción genital	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Prurito en el lugar de aplicación	Irritación en el lugar de aplicación	
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Candidiasis	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Dolor de cabeza	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Prurito	Prurigo	

Gelistrol es un gel vaginal de administración local con una dosis muy baja de estriol y exposición sistémica autolimitada (demostrado como prácticamente despreciable tras administración repetida), y por ello es

altamente improbable que produzca los efectos más graves asociados a la terapia de sustitución estrogénica por vía oral. No obstante, se han descrito otras reacciones adversas muy raras con dosis superiores en tratamientos sistémicos de estrógenos combinados con progestágenos. Estas son:

- Neoplasias estrógeno-dependientes benignas o malignas, p. ej. cáncer de endometrio y cáncer de mama (ver secciones 4.3 y 4.4)
- El tromboembolismo venoso, p. ej. trombosis venosa profunda en piernas o pelvis y embolia pulmonar, es más frecuente en las usuarias de terapia hormonal sustitutiva que en las no-usuarias. Para más información, ver secciones 4.3 y 4.4
- Infarto de miocardio y accidente cerebrovascular
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Trastornos subcutáneos y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular Probable demencia

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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La toxicidad de estriol es muy baja. La sobredosis con Gelistrol vaginal tras administración vaginal es muy improbable. Los síntomas que pueden aparecer si se ingiere accidentalmente una dosis elevada son náuseas, vómitos y sangrado vaginal en mujeres. No se conoce un antídoto específico. Puede administrarse tratamiento sintomático en caso necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Estrógenos, código ATC: G03CA04.

Gelistrol contiene estriol sintético, que es química y biológicamente idéntico al estriol humano. Estriol ejerce sus efectos farmacológicos y biológicos a través de su acción sobre los receptores estrogénicos (RE). Estriol tiene una elevada afinidad relativa por los receptores estrogénicos de la vejiga y el tejido vaginal y una afinidad relativamente baja por los receptores estrogénicos del tejido endometrial y de la mama. Por esta razón, la unión de estriol al receptor estrogénico endometrial es demasiado breve como para inducir una verdadera proliferación cuando se administra una vez al día, mientras que su unión al receptor estrogénico vaginal es suficiente para ejercer un efecto vaginotrófico completo a pesar de utilizarse una dosis muy baja de estriol.

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 genitourinario inferior, aliviando los síntomas de la atrofia vaginal. Estriol induce la normalización del epitelio vaginal, cervical y uretral y ayuda, por tanto, a restaurar la microflora normal y el pH fisiológico de la vagina. Además, estriol aumenta la resistencia de las células epiteliales de la vagina a la infección e inflamación y disminuye la incidencia de molestias urogenitales.

Estriol puede usarse en el tratamiento de los síntomas y molestias vaginales (sequedad vaginal, picor, malestar y dolor en las relaciones sexuales) debidos a la deficiencia de estrógenos asociada a la menopausia (tanto natural como inducida quirúrgicamente).

En un estudio clínico aleatorizado, controlado frente a placebo, la aplicación intravaginal de una baja dosis de estriol (50 microgramos por aplicación) produjo una mejora significativa del valor de maduración del epitelio vaginal, el pH vaginal y los signos de atrofia vaginal como fragilidad, sequedad y palidez de la mucosa y aplanamiento de pliegues. En el análisis de pacientes respondedores por síntomas (objetivo secundario), se alcanzó significación estadística para la sequedad vaginal, pero no para la dispareunia, el prurito vaginal, la quemazón y la disuria, tras 12 semanas de tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras administración única de Gelistrol, el estriol se absorbe rápidamente y se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 106 ± 63 pg/mL a las 2 horas (rango 0,5 – 4 h). Tras el pico, las concentraciones plasmáticas de estriol disminuyen exponencialmente con una vida media de $1,65 \pm 0,82$ h.

Tras 21 días de administración repetida de Gelistrol, la absorción disminuye significativamente y la exposición sistémica a estriol es casi insignificante. Los niveles de estriol a las 24 horas de la administración de la dosis estuvieron por debajo del límite de cuantificación en todos los pacientes investigados.

Prácticamente todo el estriol (90%) se fija a la albúmina plasmática y apenas se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). El metabolismo del estriol consiste principalmente en procesos de conjugación y desconjugación durante la circulación enterohepática. El estriol se excreta principalmente por la orina en su forma conjugada. Únicamente una pequeña parte ($\leq 2\%$) se excreta por las heces, principalmente como estriol no conjugado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de toxicidad de estriol es bien conocido. No existen datos preclínicos relevantes de seguridad, adicionales a los ya considerados en otras secciones de la ficha técnica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glicerol (E 422)
Parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio (E 219)
Parahidroxibenzoato de propilo, sal de sodio (E 217)
Policarbofil
Carbopol
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)
Acido clorhídrico (para ajuste de pH)
Agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Tubos de aluminio de 10 y 30 g.

En el caso de tubos de 10g el tubo se acondiciona en una caja de cartón externa junto con el prospecto y puede comercializarse en dos presentaciones:

- Un 1 blíster sellado que contiene 10 cánulas desechables con una marca de llenado y un émbolo reutilizable ó
- Una bolsa sellada que contiene 1 cánula reutilizable con una marca de llenado y un émbolo reutilizable.

En el caso de tubos de 30g, el tubo se acondiciona en una caja junto con el prospecto y puede comercializarse en dos presentaciones:

- Tres blisters sellados con 10 cánulas cada uno y un émbolo reutilizable ó
- Una bolsa sellada que contiene 1 cánula reutilizable y un émbolo reutilizable.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

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

Italfarmaco, S.A.
San Rafael 3. 28108 Alcobendas. Madrid. España
Tf. 91 657 23 23

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº 72727

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

26 de Septiembre de 2011.
12 de mayo de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2017

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/>