

## 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 de los síntomas de la atrofia vaginal debido a la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas.

#### 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 de los síntomas postmenopáusicos (ver sección 4.4).

No se recomienda añadir un progestágeno a los medicamentos estrogénicos de aplicación vaginal en los que la exposición sistémica al estrógeno se mantiene dentro del rango posmenopáusico normal, (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 estriol, 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

- En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma aumenta cuando se administran estrógenos **sistémicos** solos durante períodos prolongados.
- Para tratamientos estrogénicos de aplicación vaginal donde la exposición sistémica al estriol permanece dentro del intervalo postmenopáusico normal, no se recomienda añadir un progestágeno.
- La seguridad endometrial a largo plazo (más de un año) o tras uso repetido de estrógenos administrados por vía vaginal local es incierta. Por lo tanto, si se repite, el tratamiento debe revisarse al menos una vez al año.
- Si aparece sangrado o manchado en cualquier momento del tratamiento, se debe investigar el motivo, lo que puede implicar la realización de una biopsia endometrial para excluir una neoplasia endometrial maligna.
- La estimulación con estrógenos solos 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.

*Los siguientes riesgos se han asociado con la THS sistémica y se aplican en menor medida a medicamentos estrogénicos de aplicación vaginal cuya exposición sistémica al estriol permanece dentro del intervalo postmenopáusico normal. Sin embargo, debe considerarse en caso de uso prolongado o repetido de este medicamento.*

#### 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 metaanálisis a gran escala sugiere un riesgo ligeramente mayor en mujeres que toman THS sistémica con solo estrógenos, que se evidencia en los primeros 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento.

### Tromboembolismo venoso

- La THS sistémica se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS que posteriormente (ver sección 4.8).
- Las pacientes con trombofilias conocidas tienen un mayor riesgo de TEV y la THS podría aumentar este riesgo. Por este motivo, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3).
- Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilidad prolongada, obesidad (IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>), embarazo/postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV.

### Enfermedad arterial coronaria (EAC)

La terapia hormonal sustitutiva con efecto sistémico se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad arterial coronaria.

### Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia hormonal sustitutiva con efecto sistémico se asocia con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. Sin embargo, como el riesgo basal de accidente cerebrovascular está claramente relacionado con la edad, el riesgo global de este evento en mujeres que utilizan la THS aumenta con la edad (ver sección 4.8).

### 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.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario o adquirido.

### 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.

Debido a la administración vaginal y la absorción sistémica mínima, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con Gelistrol. Sin embargo, deben considerarse las interacciones con otros tratamientos vaginales aplicados localmente.

#### 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 teratogénos o fetotóxicos.

##### Lactancia

Gelistrol no está indicado durante la lactancia.

##### Fertilidad

No hay datos de fertilidad disponibles

#### 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. 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.

#### Efectos de clase asociados a la THS sistémica

Los siguientes riesgos se han asociado con la THS sistémica y se aplican en menor medida a medicamentos estrógenicos de aplicación vaginal cuya exposición sistémica al estriol permanece dentro del intervalo postmenopáusico normal.

##### Cáncer de ovario

El uso de la THS sistémica se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de diagnóstico de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos refirió de un aumento del riesgo de cáncer de ovario en las mujeres que estaban en tratamiento con THS sistémica en comparación con las mujeres que nunca habían usado THS (RR 1,43, IC del 95 % 1,31-1,56). Para las mujeres de 50 a 54 años que llevan 5 años con THS, esto se traduce en aproximadamente 1 caso adicional por cada 2.000 pacientes tratadas. En torno a 2 de cada 2000 mujeres de 50 a 54 años que no toman THS, tendrán un diagnóstico de cáncer de en un período de 5 años.

#### Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS sistémica se asocia con un aumento del riesgo relativo de 1,3 a 3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con terapia hormonal de sustitución (ver sección 4.4). Los resultados de los ensayos WHI se presentan a continuación:

#### **Estudios WHI – Riesgo adicional de TEV tras 5 años de uso**

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en un periodo de 5 años	Riesgo relativo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
<b>Estrógeno solo (oral)*</b>			
50 -59	7	1.2 (0.6.-2.4)	1 (3-10)

\*Ensayo clínico en mujeres sin útero por histerectomía.

#### Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

- La THS sistémica está asociada con un aumento relativo del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no se incrementa durante el uso de la THS.
- El riesgo relativo no depende de la edad o la duración del uso, sin embargo, como el riesgo basal está claramente relacionado con la edad, el riesgo total de accidente cerebrovascular en mujeres en THS aumenta con la edad, ver sección 4.4.

#### **Ensayo WHI combinado – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico\* tras 5 años de uso**

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en un periodo de 5 años	Riesgo relativo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias
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 descrito otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento sistémico combinado de estrógeno/progestágeno:

- Alteración de la vesícula biliar.
- Alteraciones subcutáneas y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Probable demencia a partir de los 65 años.

#### 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](http://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: Estrogenos, código ATC: G03CA04.

Tratamiento de los síntomas de la deficiencia de estrógenos vaginales: el estrógeno aplicado por vía vaginal alivia los síntomas de la atrofia vaginal debido a la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas.

#### Eficacia clínica y Seguridad

La eficacia de Gelistrol se investigó en un estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego controlado frente a placebo en mujeres posmenopáusicas con síntomas y signos de atrofia vulvovaginal. 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 los pliegues vaginales. En el análisis de las pacientes respondedoras por síntomas (objetivo secundario), se alcanzó significación estadística para la sequedad vaginal, pero no para la dispareunia ( $p=0.095$ ), el prurito vaginal, la quemazón y la disuria, tras 12 semanas de tratamiento.

#### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración única de Gelistrol, el estriol se absorbe rápidamente y se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de  $106 \pm 63$  pg/mL a las 2 horas (rango 0,5 – 4 h).

Tras 21 días de tratamiento diario con Gelistrol, la media de la concentración plasmática máxima de estriol ( $\pm$  desviación estándar) fue 22.80 ( $\pm 15.78$ ) pg/ml. Tras alcanzar el pico de concentración máxima, las concentraciones plasmáticas de estriol disminuyen exponencialmente con una vida media de  $1,65 \pm 0,82$  h, sin que se produzca acumulación del estrógeno.

No se investigó la exposición sistémica al estriol durante la administración de Gelistrol dos veces por semana.

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 blísters 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 2022



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/>