

STELE®

estriol

Creme vaginal

1 mg/g

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Identificação do Medicamento

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES:

Creme vaginal 1 mg/g: embalagem contendo bisnaga de 50 g + 5 aplicadores.

USO INTRAVAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada grama contém:

estriol 1,0 mg

Excipientes: octildodecanol, palmitato de cetila, glicerol, ácido esteárico, álcool cetílico, polissorbatos 60, estearato de sorbitana, ácido láctico, cloridrato de clorexidina, hidróxido de sódio e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- 1) Terapia de Reposição Hormonal (TRH) para o tratamento da atrofia do trato geniturinário relacionada à deficiência estrogênica.
- 2) Tratamentos pré e pós-operatórios em mulheres na pós-menopausa submetidas à cirurgia vaginal.
- 3) Auxiliar diagnóstico em caso de esfregaço cervical atrofico duvidoso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Atrofia do trato geniturinário inferior relacionado à deficiência estrogênica

Em 13 estudos clínicos, 445 mulheres foram tratadas com estriol creme,^{1,2,4,5,8,9,10,11,12,13,14,16,53} durante 2 semanas a 8,5 meses. Todas essas mulheres eram pós-menopáusicas, natural ou cirurgicamente induzidas e apresentaram queixas vaginais^{1,2,4,5,8,9,10,11,12,13,14,16} e/ou urinárias^{7,9,12}, associadas a uma vagina atrofica. Em um estudo,⁹ as pacientes também foram indicadas para tratamento cirúrgico de um prolapso uterovaginal. A dosagem variou de 1 ou 0,5 mg de estriol por dia durante 1 a 4 semanas,^{1,2,4,5,8,9,10,11,12,13,14,16} geralmente seguida por uma dosagem de manutenção de 1 ou 0,5 mg de estriol duas vezes por semana^{1,2,5,8,12,13,14} ou 1 mg a cada 2 dias⁹ durante 4 semanas até 8 meses.

Em todas as pacientes, as porcentagens de células basais/parabasais, células intermediárias e células superficiais revelaram uma troca acentuada em direção das células superficiais durante o tratamento com STELE® intravaginal. Após 1 semana, a citologia vaginal já mostrava um efeito vaginotrófico nítido^{9,10} enquanto após 2 a 3 semanas, pode ser demonstrada uma normalização completa do epitélio vaginal.^{2,4,5,8,9,10,11,13} Todos os 8 casos de infecções vaginais que foram observadas no esfregaço vaginal no pré-tratamento, desapareceram sem nenhum outro tratamento.⁴

Exames colposcópicos geralmente mostraram o retorno de uma aparência normal da mucosa vaginal no curso do tratamento.^{2,5,8,11,13,14} Palidez e petéquias desapareceram,⁵ a flora de Döderlein foi restabelecida e, dessa forma, o pH vaginal normal retornou⁹ e as úlceras vaginais foram curadas.⁹ Dentro de algumas semanas, uma recuperação completa de ectrópio uretral foi observada.⁹ Geralmente, as queixas vaginais mostraram uma nítida melhora no curso das primeiras 2 a 3 semanas de tratamento. As queixas como secura vaginal, irritação e dispareunia desapareceram ou melhoraram consideravelmente.^{1,2,4,5,8,9,11,13,14} Essa melhora das condições locais levou a um aumento da libido e atividade sexual em diversas pacientes.¹³

Comparado com placebo, o tratamento com STELE® creme resultou em uma incidência reduzida de infecções do trato urinário (ITUs), reaparecimento de lactobacilos na vagina e uma redução da colonização vaginal com *Enterobacteriaceae*.¹²

Estrogênios administrados por via intravaginal em dose baixa podem também aumentar os benefícios locais da terapia sistêmica no tratamento da atrofia urogenital.⁵⁶ Mulheres tratadas com 17-beta-estradiol transdérmico (50 mcg/dia) mais acetato de medroxiprogesterona (5 mg/dia) e adicionalmente 0,5 mg/dia de estriol vaginal mostraram uma melhora mais rápida das queixas urinárias já a partir do primeiro mês de tratamento. Após quatro meses de tratamento, as mulheres tratadas com ou sem estriol vaginal mostraram resultados comparáveis do tratamento.

Os efeitos benéficos na mucosa vaginal e nas queixas vaginais geralmente foram comparáveis nos grupos de dosagem baixa e alta (0,5 mg de estriol/dia e 1 mg de estriol/dia, respectivamente),^{4,8,14} e nos grupos de creme e supositório.^{4,9} Portanto, a dosagem eficaz mais baixa de 0,5 mg de estriol/dia é recomendada. A dosagem de manutenção de 0,5 mg de estriol, duas vezes por semana (creme) pareceu ser suficiente para manter o efeito terapêutico inicial.^{1,2,5,8,13,14}

Tratamento pré e pós-operatórios em mulheres na pós-menopausa submetidas à cirurgia vaginal

O efeito benéfico do estriol na vascularização vaginal, espessura da parede vaginal e processos inflamatórios tem um efeito positivo nas complicações pós-operatórias, no período de hospitalização e infecções pós-operatórias em mulheres pós-menopáusicas submetidas à cirurgia vaginal.

Em 2 estudos clínicos, um total de 43 mulheres pós-menopáusicas foi tratado com STELE® creme intravaginal, tanto antes quanto após a submissão à cirurgia para prolapso uterovaginal.^{11,15} A dosagem foi de 0,5 mg de estriol por dia durante 4 semanas antes da cirurgia e após uma pausa de 1 semana, durante outras 4 semanas após a cirurgia. Todas as pacientes tinham uma mucosa vaginal atrofica antes do tratamento.

Após as primeiras 4 semanas de tratamento, um retorno da aparência e citologia normais da mucosa vaginal foi observado em todas as pacientes. Além disso, um efeito estimulador nítido no muco cervical foi observado. O curso da cirurgia e a recuperação foi normal em todas as pacientes,^{11,15} o que não é sempre o caso em mulheres com uma mucosa vaginal atrofica.

Uma vez que um efeito vaginotrófico nítido já é observado após 1 semana de tratamento com STELE® intravaginal (em uma dosagem de 0,5 mg de estriol/dia) e uma completa normalização do epitélio vaginal após 2 a 3 semanas de tratamento diário, um período de tratamento de 2 semanas tanto antes quanto após a cirurgia pode realmente ser suficiente.

Um auxílio diagnóstico no caso de um esfregaço cervical atrofico duvidoso

A administração de estrogênios induz a maturação do epitélio escamoso normal, sem afetar a citomorfologia de células tumorais malignas possivelmente presentes.

Embora diversos autores mencionem os efeitos benéficos das preparações contendo estriol ou succinato de estriol, quase nenhum dado está disponível sobre creme de estriol ou pessários. O estriol foi administrado oral, intravaginal ou oralmente como seu succinato. A partir desses estudos, pode-se concluir que após uma semana de tratamento oral com 2 a 4 mg diários (isto é, metade da dosagem inicial recomendada para queixas de atrofia vaginal), um nítido efeito estrogênico no epitélio cervical pode ser observado em muitas pacientes. STELE® creme é considerado como sendo eficaz como um auxílio diagnóstico no caso de um esfregaço cervical atrofico duvidoso por causa de muitos anos de experiência clínica com estrogênios. A eficácia é apoiada por um estudo clínico,⁵⁷ relatando tratamento de 492 mulheres na pós-menopausa com diferentes substâncias estrogênicas, principalmente DES, mas também incluindo STELE®. Os resultados confirmam que a terapia com estrogênio em dosagem baixa é um método simples e econômico para o esclarecimento de um esfregaço de Papanicolau suspeito.

Tendo em vista que o efeito estrogênico do STELE® intravaginal no trato urogenital inferior já é observado após 1 semana de terapia,^{9,10} e já que estriol oral é eficaz como um auxílio diagnóstico em uma dosagem que é metade da dosagem inicial recomendada para queixas de atrofia vaginal, uma aplicação do creme (isto é, 0,5 mg de

estriol/dia) em dias alternados na semana antes da coleta do próximo esfregaço, é considerada como um tratamento com estrogênio adequado para essa indicação.

Referências bibliográficas

- 1 Mattsson L-A, Cullberg G. A clinical evaluation of treatment with estriol vaginal cream versus suppository in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983b;62:397-401. B12
- 2 Babuna C, Aksu MF, Erez R. Management of lower genital tract atrophy with a vaginal cream containing oestriol. In: Fioretti P, Martini L, Melis GB, Yen SSC, eds. *The menopause; clinical, endocrinological and pathophysiological aspects. Proceedings of the Seronia Symposia, Vol. 39 Viareggio, May 26-28, 1980. London: Academic Press, 1982:557-62. B6*
- 4 Genazzani AR, Inaudi P, Rosa R La, et al. Oestriol and the menopause: clinical and endocrinological results of vaginal administration. In: Fioretti P, Martini L, Melis GB, Yen SSC, eds. *The menopause; clinical, endocrinological and pathophysiological aspects. Proceedings of the Seronia Symposia, Vol. 39. Viareggio, May 26-28, 1980. London: Academic Press, 1982:539-50. B9*
- 5 Haspels AA, Luisi M, Kicovic PM. Endocrinological and clinical investigations in post-menopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. *Maturitas* 1981;3:321-7. B5
- 7 Iosif CS. Effects of protracted administration of estriol on the lower genito urinary tract in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 1992;251:115-20. B15
- 8 Kicovic PM, Cortes-Prieto J, Milojevic S, Haspels AA, Aljinovic A. The treatment of postmenopausal vaginal atrophy with Ovestin vaginal cream or suppositories: clinical, endocrinological and safety aspects. *Maturitas* 1980;2:275-82. B2
- 9 Lauritzen C. Erfahrungen mit einer Östriol-Vaginalcreme (Experiences with an estriol cream). *Ther Gegenw* 1979;118:567-77. B1
- 10 Luisi M, Franchi F, Kicovic PM. A group-comparative study of effects of Ovestin cream versus Premarin cream in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Maturitas* 1980;2:311-9. B3
- 11 Milojevic S, Kicovic PM. Pre- and post-operative treatment of atrophic vaginal mucosa with Ovestin cream in postmenopausal women undergoing vaginal surgery. In: Bakel-Middelweerd JM van, ed. *News and views on oestriol. Leiden, De Medicus B.V., 1985:31-7. B14*
- 12 Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-6. B16
- 13 Trevoux R, Velden WHM van der, Popovic D. Ovestin vaginal cream and suppositories for the treatment of menopausal vaginal atrophy. *Reproduction* 1982;6:101-6. B10
- 14 Velden WHM van der, Trevoux R, Popovic D. Cream containing oestriol for the treatment of menopausal vaginal atrophy. In: Fioretti P, Martini L, Melis GB, Yen SSC, eds. *The menopause; clinical, endocrinological and pathophysiological aspects. Proceedings of the Seronia Symposia, Vol. 39. Viareggio, May 26-28, 1980. London: Academic Press, 1982:535-8. B11*
- 15 Donnez J, Lecart C. The use of estriol cream in vaginal surgery in post-menopausal women (Abstract). In: Keep PA van, Utian WH, Vermeulen A, eds. *The controversial climacteric. Lancaster: MTP, 1982:179. B7*
- 16 Barentsen R, van de Weijer PHM, Schram JHN. Continuous low dose estradiol released from a vaginal ring versus estriol vaginal cream for urogenital atrophy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1997; 71:73-80. B19
- 53 Study E1686. The efficacy and safety of estriol vaginal cream (Ovestin) in the management of postmenopausal urogenital complaints.
- 56 Palacios S, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Vazquez F. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas* 2005, 50:98104.
- 57 Cloch YPA. Östrogengabe als hormonelle Aufhellung zur Abklärung atrophischer Zellabstriche (The administration of estrogen prior to the interpretation of doubtful atrophic cyfoscopies). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1980;40:1121-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

STELE® pertence ao grupo farmacoterapêutico de estrogênios semissintéticos e naturais e apresenta como princípio ativo o estriol, hormônio natural feminino (código ATC: G03CA04). Diferentemente de outros estrogênios, o estriol apresenta ação de curta duração, uma vez que apresenta apenas um curto tempo de retenção nos núcleos das células endometriais.

É usado para repor a perda da produção de estrogênio em mulheres menopausadas e alivia os sintomas da menopausa. O estriol é particularmente eficaz no tratamento dos sintomas geniturinários. No caso de atrofia do trato urogenital inferior, o estriol induz a normalização do epitélio urogenital e ajuda a restauração da microflora normal e do pH fisiológico da vagina. Como resultado, o estriol aumenta a resistência das células epiteliais vaginais à infecção e inflamação, diminuindo as queixas vaginais como dispareunia, secura, prurido, infecções vaginais e urinárias, queixas relacionadas à micção e incontinência urinária moderada.

Informações do estudo clínico

- O alívio dos sintomas da menopausa foi alcançado durante as primeiras semanas de tratamento.
- Sangramento vaginal após o tratamento com STELE® foi apenas raramente relatado.

Propriedades farmacocinéticas

A administração intravaginal do estriol proporciona concentração ótima no local de ação. O estriol é também absorvido pela circulação sistêmica, conforme demonstrado pelo aumento nítido nos níveis plasmáticos de estriol não conjugado. Os níveis plasmáticos máximos são atingidos de 1 a 2 horas após a aplicação. Após aplicação vaginal de 0,5 mg de estriol, os valores da C_{max} , C_{min} e $C_{média}$ são aproximadamente de 100 pg/mL, 25 pg/mL e 70 pg/mL, respectivamente. Três semanas após a administração diária de 0,5 mg de estriol vaginal, a $C_{média}$ diminuiu para 40 pg/mL. Quase a totalidade de estriol (90%) se liga à albumina plasmática e, ao contrário dos outros estrogênios, não apresenta ligação à globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG). O metabolismo do estriol consiste principalmente na conjugação e na desconjugação na circulação entero-hepática. O estriol, sendo um produto metabólico final, é excretado, principalmente, na urina sob a forma conjugada e apenas pequena fração ($\pm 2\%$) é excretada pelas fezes sob a forma não conjugada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com:

- Diagnóstico atual, história anterior ou caso suspeito de câncer de mama;
- Suspeita ou casos confirmados de tumores malignos estrogênio-dependentes (ex. câncer endometrial);
- Sangramento vaginal sem diagnóstico;
- Hiperplasia endometrial não tratada;
- Tromboembolia venosa atual ou prévia (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Distúrbios trombofílicos conhecidos (por exemplo: deficiência de proteína C, proteína S, ou de antitrombina, ver item "5. Advertências e precauções");
- Doença tromboembólica arterial recente ou ativa (ex. angina, infarto do miocárdio);
- Doença hepática aguda, ou história de doença hepática enquanto os testes de função hepática não retornarem aos níveis normais;
- Hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula;
- Porfíria.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

Este medicamento é contraindicado para uso por grávidas.

Caso ocorra gravidez durante o tratamento com STELE®, o uso deve ser interrompido imediatamente. Os resultados dos estudos epidemiológicos relevantes mais atuais em relação à exposição fetal inadvertida aos estrogênios não indicaram efeitos teratogênicos ou fetotóxicos.

Este medicamento é contraindicado para uso durante a lactação.

O estriol é excretado no leite materno e pode diminuir a sua produção.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a TRH deve ser iniciada somente para os sintomas que afetam adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios deve ser realizada pelo menos anualmente e a TRH deve ser continuada enquanto os benefícios suplantarem os riscos.

- Evidências sobre os riscos associados à TRH no tratamento da menopausa prematura são limitadas. Devido ao baixo índice de risco absoluto de mulheres jovens, no entanto, o equilíbrio entre os riscos e os benefícios para estas mulheres podem ser mais favoráveis do que em mulheres com idade avançada.

Exame médico/acompanhamento

- Antes de iniciar ou reiniciar a TRH, deve ser realizada uma anamnese completa incluindo antecedentes pessoais e familiares da paciente. O exame médico (incluindo exame pélvico e das mamas) deve ser guiado por esta anamnese e pelas contraindicações e advertências quanto ao uso. Durante o tratamento são recomendadas avaliações periódicas em frequência e natureza adaptadas individualmente. As mulheres devem ser orientadas sobre as alterações em suas mamas que devem ser relatadas ao seu médico ou enfermeiro (ver item “Câncer de mama”). Investigações, incluindo ferramentas apropriadas de imagem por exemplo, mamografia, devem ser realizadas de acordo com as práticas de verificação atualmente aceitas, modificadas para as necessidades clínicas individuais.

Condições que necessitam de monitoramento

Caso qualquer das condições mencionadas abaixo tenha ocorrido anteriormente, esteja presente e/ou tenha sido agravada durante a gravidez ou tratamento prévio com hormônios, a paciente deve ser cuidadosamente monitorada. Deve-se levar em consideração que estas condições podem recorrer ou serem agravadas durante o tratamento com STELE®, em particular:

- Leiomioma (fibroma uterino) ou endometriose;
- Fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (ver item “Tromboembolia venosa”);
- Fatores de risco para tumores estrogênio-dependentes, ex. 1º grau de hereditariedade para câncer de mama;
- Hipertensão;
- Distúrbios hepáticos (ex. adenoma hepático);
- *Diabetes mellitus* com ou sem envolvimento vascular;
- Colelitíase;
- Enxaqueca ou cefaleia (grave);
- Lúpus eritematoso sistêmico;
- História de hiperplasia endometrial (ver item “Hiperplasia endometrial”);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerose.

Razões para interrupção imediata da terapia:

A Terapia deve ser descontinuada no caso de descoberta de alguma contraindicação e nas seguintes condições:

- Icterícia ou deterioração da função hepática;

- Aumento significativo da pressão arterial;
- Primeiro episódio de cefaleia do tipo enxaqueca;
- Gravidez.

Hiperplasia endometrial e carcinoma

Para impedir a estimulação endometrial, a dose diária não deverá exceder uma aplicação (0,5 mg de estriol) e nem deverá ser empregada por mais de algumas semanas. Um estudo epidemiológico mostrou que o tratamento prolongado com baixas doses de estriol por via oral, mas não o estriol por via vaginal, pode aumentar o risco para câncer do endométrio. O risco aumentou com a duração do tratamento e desapareceu após um ano de sua interrupção. O risco aumentado está relacionado principalmente a tumores menos invasivos e altamente diferenciados. Sangramento vaginal durante o tratamento deve ser sempre investigado. As pacientes devem ser orientadas a contatar o seu médico se ocorrerem sangramentos vaginais.

Câncer de mama

- A TRH pode aumentar a densidade mamográfica. Isto pode complicar a detecção radiológica do câncer de mama. Estudos clínicos relataram que a probabilidade de desenvolvimento de densidade mamográfica aumentada foi mais baixa em pacientes tratadas com estriol do que em pacientes tratadas com outros estrogênios.
- As evidências sugerem um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que utilizam TRH com estrogênio combinado com progestagênio e possivelmente também TRH com estrogênio, que é dependente da duração da TRH.

Terapia com estrogênio combinado com progestagênio:

- O estudo randomizado controlado com placebo Women's Health Initiative (WHI) e estudos epidemiológicos, são consistentes na busca de um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que utilizam TRH com estrogênio combinado com progestagênio em que se torna aparente após cerca de três anos (ver item "9. Reações adversas").

Terapia com estrogênio:

- O estudo WHI não encontrou nenhum aumento do risco de câncer de mama em mulheres hysterectomizadas submetidas à TRH com estrogênios. Estudos observacionais relataram, principalmente, um pequeno aumento do risco de ter câncer de mama diagnosticado, que é substancialmente menor do que o encontrado em usuárias de TRH com estrogênio combinado com progestagênio (ver item "9. Reações adversas").

O risco excedente torna-se aparente dentro de poucos anos de uso, mas retorna aos níveis basais dentro de poucos (no máximo cinco) anos após a interrupção da terapia.

- É desconhecido se STELE® apresenta o mesmo risco. Em um estudo recente de controle de casos, baseado na população em 3.345 mulheres com câncer de mama invasivo e 3.454 controles, o estriol, diferentemente dos outros estrogênios, não foi associado com aumento do risco de câncer de mama. Contudo, as implicações clínicas desses achados são desconhecidas até agora.

Portanto, é importante que o risco de diagnosticar o câncer de mama seja discutido com a paciente e pesado contra os benefícios conhecidos da TRH.

Câncer de ovário

O câncer de ovário é muito mais raro que o câncer de mama. O uso a longo prazo (pelo menos 5 a 10 anos) de produtos para TRH com estrogênio está associado a um risco ligeiramente maior de câncer de ovário (ver item "9. Reações adversas"). Alguns estudos, incluindo o Women's Health Initiative (WHI), sugerem que o uso a longo prazo da TRH combinada pode conferir um risco semelhante, ou ligeiramente menor (ver item "9. Reações adversas"). É incerto se o uso a longo prazo de estrogênio de baixa dosagem (como STELE®) confere um risco diferente do que outros produtos contendo estrogênio.

Tromboembolia venosa

A TRH está associada com risco de 1,3 a 3 vezes para o desenvolvimento de tromboembolia venosa (TEV), como trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro

ano da TRH do que mais tarde (ver item "9. Reações adversas"). Estes estudos não incluíram o STELE® e, na ausência de dados, é desconhecido se STELE® apresenta o mesmo risco.

Pacientes em situação trombofílica conhecida têm um aumento do risco de TEV e a TRH pode aumentar este risco. A TRH é contraindicada nestas pacientes (ver item "4. Contraindicações").

Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem uso de estrogênios, idade avançada, cirurgia de grande porte, imobilização prolongada, obesidade (índice de massa corpórea > 30 kg/m²), gestação e puerpério, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e câncer. Não existe consenso sobre o papel das veias varicosas no TEV. Como em todos os pacientes no pós-operatório, medidas profiláticas devem ser consideradas para prevenção de TEV. Se a cirurgia eletiva é seguida de imobilização prolongada, a interrupção temporária da TRH de 4 a 6 semanas antes da cirurgia é recomendável.

O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher esteja completamente mobilizada.

Se STELE® for utilizado para "Tratamentos pré e pós-operatórios em mulheres na pós-menopausa submetidas à cirurgia vaginal", medidas profiláticas contra trombose devem ser consideradas.

- Em mulheres sem antecedentes pessoais de tromboembolia venosa, mas que possuem um parente de primeiro grau com história de trombose em idade jovem, uma triagem pode ser oferecida após o aconselhamento cuidadoso sobre suas limitações (apenas uma proporção de defeitos trombofílicos é identificada pela triagem). Se um defeito trombofílico é identificado, o qual segrega membros da família com trombose, ou se o defeito é "grave" (por exemplo, deficiência de antitrombina, proteína S, proteína C ou uma combinação de defeitos) a TRH é contraindicada.

Mulheres que já estão em tratamento com anticoagulante requerem consideração cuidadosa da relação risco-benefício do uso da TRH.

Caso ocorra o desenvolvimento de TEV após o início do tratamento com STELE® o medicamento deve ser descontinuado.

As pacientes devem ser aconselhadas a contatar o seu médico imediatamente caso percebam sintomas tromboembólicos potenciais (ex. edema doloroso de uma perna, dor torácica repentina, dispneia).

Doença arterial coronariana (DAC)

- Não existem evidências em estudos controlados randomizados de proteção contra infarto do miocárdio em mulheres com ou sem DAC existentes que receberam TRH com estrogênio ou com estrogênio combinado com progestagênio.

TRH com estrogênio combinado com progestagênio

O risco relativo de DAC durante o uso da TRH com estrogênio combinado com progestagênio é ligeiramente maior. Como o risco de base absoluto de DAC é fortemente dependente da idade, o número de casos adicionais de DAC, devido à utilização de TRH com estrogênio combinado com progestagênio é muito baixo em mulheres saudáveis perto da menopausa, mas aumentará a com idade.

TRH com estrogênio

Dados randomizados controlados não encontraram aumento do risco de DAC em mulheres histerectomizadas que utilizam TRH com estrogênio.

Acidente vascular cerebral isquêmico (AVC)

A TRH com estrogênio combinado com progestagênio e TRH com estrogênio estão associadas com um aumento de até 1,5 vezes maior do risco de AVC isquêmico. O risco relativo não muda com a idade ou o tempo decorrido desde a menopausa. No entanto, como o risco de base de AVC é fortemente dependente da idade, o risco total de AVC em mulheres que usam TRH irá aumentar com a idade (ver item "9. Reações adversas").

Uso concomitante de medicamentos para hepatite C

Durante os ensaios clínicos com o regime combinado de medicamentos contendo hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir, elevações da ALT para valores superiores a 5 vezes o limite

superior da normalidade foram significativamente mais frequentes em mulheres em uso de medicamentos que contêm etinilestradiol. Mulheres que usavam estrogênios que não o etinilestradiol, como estradiol, estriol e estrogênios conjugados, tiveram taxa de elevação da ALT semelhante às das que não utilizavam estrogênio; no entanto, devido ao número limitado de indivíduos que tomavam esses outros estrogênios, é preciso ter cautela na coadministração de STELE® com o regime combinado de medicamentos contendo hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir (ver item “6. Interações Medicamentosas”).

Outras condições

- Os estrogênios podem causar retenção hídrica, portanto, pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas.
- O estriol é um inibidor fraco de gonadotrofinas e não apresenta outros efeitos significativos sobre o sistema endócrino.
- O uso de TRH não melhora a função cognitiva. Existem algumas evidências de aumento do risco de provável demência em mulheres que iniciam o uso contínuo de TRH com estrogênio ou com estrogênio combinado com progestagênio após os 65 anos de idade.
- STELE® contém álcool cetílico. Este pode causar reações cutâneas locais (por ex., dermatite de contato).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Até onde é conhecido, STELE® não apresenta efeito sobre o estado de alerta e a concentração.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Na prática clínica, não foi relatado nenhum exemplo de interação entre STELE® e outros medicamentos, mas embora os dados sejam limitados, elas podem ocorrer. Foram descritas as seguintes interações com o uso de anticoncepcionais orais que também podem ser relevantes para o STELE®.

O metabolismo dos estrogênios pode ser aumentado pelo uso concomitante de substâncias que induzem as enzimas que metabolizam fármacos, especificamente enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (ex. hidantoínas, barbituratos, carbamazepina) e anti-infecciosos (ex. griseofulvina, rifamicina e os agentes antivirais nevirapina e efavirenz) e preparações fitoterápicas contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*).

O ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como fortes inibidores, ao contrário, apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteroides.

Clinicamente, o metabolismo aumentado dos estrogênios pode levar à diminuição da eficácia do STELE® e a alterações no padrão de sangramento uterino.

O estriol pode, possivelmente, aumentar os efeitos farmacológicos dos corticosteroides, succinilcolina (suxametônio), teofilinas e troleandromicina.

Durante os ensaios clínicos com o regime combinado de medicamentos contendo hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir, elevações da ALT para valores superiores a 5 vezes o limite superior da normalidade foram significativamente mais frequentes em mulheres em uso de medicamentos que contêm etinilestradiol. Mulheres que usavam estrogênios que não o etinilestradiol, como estradiol, estriol e estrogênios conjugados, tiveram taxa de elevação da ALT semelhante à das que não utilizavam estrogênio; no entanto, devido ao número limitado de indivíduos que tomavam esses outros estrogênios, é preciso ter cautela na coadministração de STELE® com o regime de combinação de medicamentos contendo hidrato de ombitasvir/hidrato de paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir (ver item “5. Advertências e Precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: creme branco, homogêneo, consistente, isento de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uma aplicação de STELE® corresponde ao uso do aplicador cheio até o limite, que contém 0,5 grama de creme contendo 0,5 mg de estriol.

- 1) Tratamento da atrofia do trato geniturinário: 1 aplicação por dia durante as primeiras semanas, seguida de redução gradual de acordo com o alívio dos sintomas, até atingir a dose de manutenção (por exemplo, 1 aplicação 2 vezes por semana).
- 2) Tratamentos pré e pós-operatórios em mulheres na pós-menopausa submetidas à cirurgia vaginal: 1 aplicação por dia nas 2 semanas antes da cirurgia e 1 aplicação 2 vezes por semana durante as 2 semanas após a cirurgia.
- 3) Auxiliar diagnóstico em caso de esfregaço cervical atrófico duvidoso: 1 aplicação em dias alternados, 1 semana antes da coleta do próximo esfregaço.

A dose máxima de uma aplicação por dia não deve ser usada por várias semanas.

Procedimento caso a paciente esqueça de usar STELE®

Uma dose esquecida deve ser administrada assim que lembrada, desde que não seja no mesmo dia da próxima dose. Neste caso, a dose esquecida não deve ser aplicada e o esquema habitual de administração deve ser continuado.

Nunca administrar duas doses no mesmo dia.

Para o início e manutenção do tratamento dos sintomas da pós-menopausa, usar a menor dose eficaz pelo menor período de tempo (ver item “5. Advertências e precauções”).

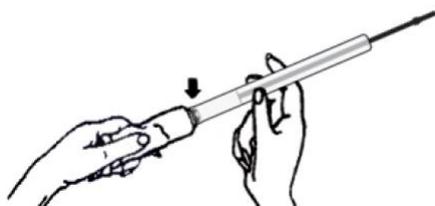
Mulheres que não estão em TRH ou que estão substituindo um produto contínuo combinado podem iniciar a terapia com STELE® em qualquer dia. Mulheres que estão substituindo um regime de TRH cíclico devem iniciar a terapia com STELE® uma semana após completarem o ciclo.

Administração

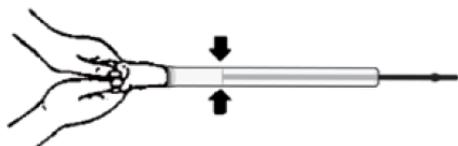
STELE® deve ser administrado, por via intravaginal, à noite na hora de deitar, com auxílio do aplicador calibrado que acompanha a bisnaga (um aplicador contém aproximadamente 0,5 g de creme). O êmbolo não deve ser “puxado” além da trava.

Instruções de uso para a paciente

1. Remover a tampa da bisnaga, virar a tampa ao contrário e encaixar no bocal da bisnaga para romper o lacre.
2. Rosquear o bocal do aplicador na bisnaga. Não puxar o êmbolo.



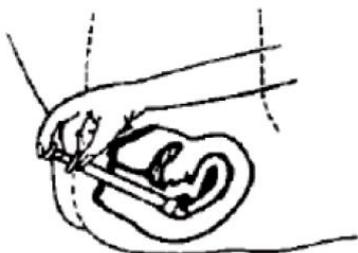
3. Depois de rosquear, pressionar a bisnaga pela extremidade inferior para que o creme empurre o êmbolo até a trava.



4. Retirar o aplicador da bisnaga e tampá-la.

5. Para aplicar o creme, deitar-se e introduzir profundamente o aplicador na vagina.

6. Empurrar o êmbolo vagarosamente até o fim, esvaziando todo o aplicador.



Depois do uso, retirar o êmbolo totalmente do corpo do aplicador, lavando-o com água morna e sabão e enxaguando-o bem. Não usar detergente.

NÃO COLOCAR O APLICADOR EM ÁGUA MUITO QUENTE OU FERVENTE.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados da literatura e da farmacovigilância relatam as seguintes reações adversas:

Classe de órgão e sistema	Reações adversas
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Irritação e prurido no local de aplicação Sintomas semelhantes aos da gripe
Distúrbios do sistema reprodutor e mamas	Dor e desconforto mamário

Essas reações adversas são normalmente transitórias, mas também podem indicar doses elevadas.

Outras reações adversas associadas à terapia com estrogênio ou com estrogênio combinado com progestagênio foram relatadas.

- Neoplasias estrogênio-dependentes malignas e benignas, como câncer de endométrio (para maiores informações ver itens “4. Contraindicações” e “5. Advertências e precauções”)
- Doença na vesícula biliar
- Distúrbios na pele e no tecido subcutâneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Provável demência acima de 65 anos de idade (ver item “5. Advertências e precauções”)

Risco de câncer de mama

- É relatado um aumento do risco de até 2 vezes de ter câncer de mama diagnosticado em mulheres em TRH com estrogênio combinado com progestagênio por mais de 5 anos.
- Qualquer aumento do risco em usuárias de terapia com estrogênio é substancialmente menor do que o observado em usuárias de TRH com estrogênio combinado com progestagênio.
- O nível de risco é dependente da duração do uso (ver item “5. Advertências e precauções”).
- Resultados do maior estudo randomizado controlado com placebo (estudo WHI) e do maior estudo epidemiológico (MWS) são apresentados.

Estudo Million Women – Risco adicional estimado de câncer de mama após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Casos adicionais por 1.000 de não usuárias de TRH após um período de 5 anos*	Razão de risco#	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH por mais de 5 anos (IC 95%)
TRH com estrogênio			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
TRH com estrogênio combinado com progestagênio			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

Taxa de risco total. A razão de risco não é constante, mas aumenta com o aumento da duração do uso

* Extraído de taxas de incidência de base em países desenvolvidos.

Estudo WHI realizado nos EUA – Risco adicional de câncer de mama após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH por mais de 5 anos (IC 95%)
CEE de estrogênio			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE + MPA de estrogênio combinado com progestagênio ‡			
50-79	14	1,2 (1,0 – 1,5)	+ 4 (0 – 9)

‡ Quando a análise foi restrita a mulheres que não utilizaram TRH antes do estudo, não houve aumento do risco aparente durante os primeiros cinco anos de tratamento: após 5 anos, o risco foi maior do que em não usuárias.

* Estudo WHI em mulheres sem útero, o qual não mostrou aumento do risco de câncer de mama

Câncer de ovário

O uso a longo prazo de TRH com estrogênio e com estrogênio combinado com progestagênio foi associado com um risco levemente maior de câncer de ovário. O resultado foi de um caso adicional por 2.500 usuárias durante os 5 anos do estudo Million Women de TRH.

Risco de tromboembolia venosa

A TRH está associada a um risco relativo de 1,3 a 3 vezes maior de desenvolver tromboembolia venosa (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de um evento como esse é mais provável no primeiro ano de uso da TRH (ver item “5. Advertências e precauções”). Os resultados do estudo WHI são apresentados:

Estudo WHI – Risco adicional de TEV após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH após 5 anos (IC 95%)
Oral – estrogênio *			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Oral – estrogênio combinado com progestagênio			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Estudo em mulheres sem útero

Risco de doença arterial coronariana

O risco de doença arterial coronariana é ligeiramente maior em usuárias de TRH com estrogênio combinado com progestagênio acima de 60 anos de idade (ver item “5. Advertências e precauções”).

Risco de acidente vascular cerebral isquêmico

O uso da terapia com estrogênio e com estrogênio combinado com progestagênio está associado a um risco relativo de até 1,5 vezes maior de AVC isquêmico. O risco de AVC hemorrágico não aumenta durante o uso da TRH. O risco relativo não depende de idade ou por tempo de uso, mas como o risco de base é fortemente dependente da idade, o risco total de AVC em mulheres que utilizam TRH aumentará com a idade (ver item “5. Advertências e precauções”).

Estudos WHI combinado – Risco adicional de acidente vascular cerebral isquêmico* após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo após 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH após 5 anos (IC 95%)
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1-5)

* nenhuma diferenciação foi feita entre AVC isquêmico e hemorrágico.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSE

A toxicidade aguda de estriol em animais é muito baixa. É improvável a ocorrência de superdose de STELE® após administração vaginal. No entanto, se houver ingestão de grandes quantidades, os possíveis sintomas são: náuseas, vômito e sangramento de privação em mulheres. Não existe antídoto específico. Se necessário, pode-se instituir tratamento sintomático.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0974.0237
Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Jr.
CRF-SP: 5143

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Av. Paulo Ayres, 280
Taboão da Serra – SP – CEP: 06767-220
CNPJ 49.475.833/0001-06
SAC 0800 724 6522
Indústria Brasileira



Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
11/11/20211	-	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. Interação medicamentosa	VPS	Creme vaginal 1,0 mg/g
06/01/2021	0066879/21-6	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 5. Onde, Como e Por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS: 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas	VP/VPS	Creme vaginal 1,0 mg/g
18/03/2019	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/01/2019	0013610/19-7	11024 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	08/01/2019	Dizeres Legais Reações Adversas	VP/ VPS	Creme vaginal 1,0 mg/g
08/11/2017	2185803/17-9	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/04/2017	0590351/17-3	11203 – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	07/08/2017	Versão inicial	VP/ VPS	Creme vaginal 1,0 mg/g