

Myralis

COLTRIEÑO (promestrieno)

MYRALIS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

CREME VAGINAL

10 MG/G

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

COLTRIENO

(promestrieno)

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÃO

Creme vaginal 10 mg/g – embalagem contendo 1 bisnaga de 30g + 20 aplicadores descartáveis.

USO TÓPICO VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada grama de creme vaginal contém:

promestrieno.....10mg

excipientes* q.s.p 1g

*Excipientes: álcool cetosteárilico, polissorbato 60, metilparabeno, propilparabeno, óleo de coco fracionado, glicerina e água deionizada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Coltrieno (promestrieno) é indicado para o tratamento de atrofia vulvovaginal decorrente de deficiência estrogênica. Coltrieno (promestrieno) também é indicado no caso de retardo da cicatrização cérvico-vaginal pós-parto normal, pós-cirurgia ou após terapias locais com agentes físicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma avaliação comparativa de promestrieno com estrógenos conjugados em mulheres pós-menopausa com distúrbios distróficos decorrentes da deficiência de estrogênio incluiu 80 mulheres em dois grupos: (I) 60 pacientes, com idade entre 48 e 76 anos, foram tratadas com creme vaginal contendo 10 mg de promestrieno por aplicação; (II) 20 pacientes, com idade entre 47 e 79 anos, foram tratadas com creme vaginal contendo 0,625 mg de estrógenos conjugados por aplicação. Os cremes foram aplicados duas vezes ao dia durante 14 dias. Os índices de eficácia do creme vaginal contendo promestrieno foram:

- Percentual de redução de prurido e troficidade vulvar após 14 dias de uso = 79,5%

- Percentual de redução de secura, prurido e troficidade após 14 dias de uso = 80,9%

- Percentual de melhora aparência do cérvix após 14 dias de uso = 74,6%

Referência: Romanini, C; Paparatti, L; Finelli, F.G. Atividades estrogênicas de dois agentes tópicos vaginais utilizados no tratamento da atrofia monopáusia. J. bras. Ginecol; 103(4): 133-7, abr. 1993.

Cinquenta mulheres, com idade entre 15 e 35 anos, submetidas à episiotomia receberam tratamento com promestrieno após o parto. A posologia prescrita foi de aplicação duas vezes ao dia durante 10 dias. Foram avaliados os seguintes parâmetros: qualidade da cicatriz da episiotomia, e os sinais funcionais mencionados pelas pacientes. Os autores concluíram que promestrieno creme vaginal aplicado na episiotomia é útil como adjuvante terapêutico. A cicatrização não foi dolorosa e levou cerca de 10 dias em 72% dos casos. A tolerância foi satisfatória em 96% dos casos. A intolerância local ao produto foi observada em 4% dos casos.

Referência: Baudet, JH et al., "Essai thérapeutique de la Colpotrophine crème appliquée sur les plaies d'épisiotomie dans le post-partum immédiat". Gaz Med Fr 1978, 85, 40: 4941-4942.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: Estrógenos.

Código ATC: G03CA09.

Propriedades Farmacodinâmicas e Farmacocinéticas

Coltrieno (promestrieno) é indicado exclusivamente para uso tópico vaginal. Promestrieno, princípio ativo de Coltrieno (promestrieno), exerce efeitos estrogênicos locais, restaurando a troficidade das mucosas do trato genital feminino inferior.

O tempo médio estimado para início da ação terapêutica de Coltrieno (promestrieno) é de cerca de 7 dias.

O promestrieno possui meia-vida biológica inferior a 24 horas e seus efeitos não são cumulativos. Após a aplicação tópica vaginal, a absorção sistêmica é limitada e sua biodisponibilidade é menor do que 1%. Portanto, a aplicação tópica vaginal não pode ser relacionada a efeito estrogênico à distância, notadamente no útero, nas mamas e/ou na hipófise.

Administrado por via oral, em animais, o promestrieno sofre rápida metabolização com liberação de dois monoésteres (posição 3 e 17-b), os quais são eliminados na sua forma inalterada ou, em parte, transformados em estradiol.

Dados de Segurança Pré-Clínica

Os estudos de toxicologia animal de promestrieno não demonstraram outros eventos adversos além dos já conhecidos em humanos.

Os estudos de toxicidade de doses múltiplas e de embriotoxicidade / teratogenicidade, com administração de promestrieno por via oral ou subcutânea, não revelaram outros efeitos além dos já conhecidos dos estrogênios. Resultados dos testes de Ames e de micronúcleo demonstraram que o promestrieno não é genotóxico. O promestrieno foi bem tolerado em ratos, macacos e coelhos após administração tópica vaginal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Coltrieno (promestrieno) é contraindicado:

- Hipersensibilidade conhecida ao promestrieno ou a qualquer componente da formulação;
- Durante a lactação;
- Histórico ou suspeita de câncer de mama;
- Histórico ou suspeita de tumor maligno estrógeno-dependente (por ex., câncer endometrial);
- Hemorragia vaginal de causa desconhecida;
- Hiperplasia endometrial não tratada;
- Antecedente ou quadro de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Distúrbios trombofílicos diagnosticados (por ex., deficiência de Proteína C, Proteína S, ou antitrombina, vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
- Doença tromboembólica arterial ativa ou recente (por ex., angina, infarto do miocárdio);
- Doença hepática aguda ou histórico de doença hepática na qual a função hepática não tenha retornado à normalidade;
- Porfiria.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Coltrieno (promestrieno) é indicado exclusivamente para administração tópica vaginal.

A terapia estrogênica local para tratamento de sintomas da menopausa somente deve ser iniciada para tratamento dos sintomas que afetam a qualidade de vida da paciente. Em todos os casos, avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser realizada ao menos anualmente, e a terapia somente deve ser continuada enquanto os benefícios superarem os riscos do tratamento.

Avaliação médica e acompanhamento

Antes de iniciar a terapia estrogênica local deve ser realizada avaliação do histórico médico e familiar completo da paciente. Exame físico (incluindo da pélvis e mama) deve ser direcionado de acordo com tais históricos, assim como as contraindicações e advertências de uso. Durante o tratamento é recomendado acompanhamento da paciente, sendo a frequência e natureza do acompanhamento adaptadas individualmente para cada paciente. As pacientes devem ser informadas sobre quais alterações nos exames de mama devem ser informadas ao médico ou enfermeiro (vide subitem “Câncer de Mama” abaixo). Exames investigativos, incluindo exames de imagem apropriados (por ex., mamografia) devem ser realizados de acordo com as práticas clínicas, e modificados de acordo com as necessidades clínicas individuais de cada paciente.

Condições que requerem acompanhamento médico

Caso alguma das seguintes condições esteja presente, tenha ocorrido previamente e/ou tenha sido agravada durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior, a paciente deve ser rigorosamente acompanhada. Deve-se levar em consideração que estas condições podem ocorrer novamente ou ser agravadas durante o tratamento com promestrieno, em particular:

- Leiomioma (fibroides uterinos) ou endometriose;
- Fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (vide abaixo);
- Fatores de risco para tumores malignos estrógeno-dependentes, tal como hereditariedade de 1º grau para câncer de mama;
- Hipertensão;
- Distúrbios hepáticos, tal como adenoma hepático;
- *Diabetes mellitus* com ou sem envolvimento vascular;
- Colelitíase;
- Enxaqueca ou cefaleia severa;
- Lúpus eritematoso sistêmico;
- Histórico de hiperplasia endometrial (vide abaixo);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerose.

A absorção sistêmica do Coltrieno (promestrieno) após aplicação tópica vaginal é mínima (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Portanto, o ressurgimento ou agravamento das condições acima listadas durante o tratamento com promestrieno é menos provável do que durante o tratamento com estrógenos sistêmicos.

Condições para descontinuação imediata do tratamento

O tratamento com promestrieno deve ser descontinuado caso seja descoberta alguma contraindicação e nas seguintes situações:

- Icterícia ou deterioração da função hepática;
- Aumento significativo da pressão sanguínea;
- Novo início de cefaleia do tipo enxaqueca;
- Gravidez.

O Coltrieno (promestrieno) é indicado exclusivamente para administração tópica vaginal, sendo a absorção sistêmica mínima neste caso (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Portanto, a ocorrência das condições listadas abaixo é menos provável durante o tratamento com Coltrieno do que durante o tratamento com estrógenos sistêmicos.

Hiperplasia endometrial e carcinoma

O risco de hiperplasia endometrial e carcinoma no tratamento oral com estrógeno é dependente da duração do tratamento e da dose do estrógeno. Não foi associado risco aumentado de hiperplasia endometrial e câncer uterino no tratamento com promestrieno tópico vaginal. No entanto, caso tratamento contínuo seja necessário, são recomendadas avaliações periódicas, em especial no caso de quaisquer sintomas indicativos de hiperplasia ou malignidade endometrial.

Caso ocorra sangramento intermitente ou sangramento de escape, a qualquer momento do tratamento com Coltrieno (promestrieno), a causa deve ser investigada, podendo ser necessária biópsia endometrial para exclusão de malignidade endometrial. Recomenda-se que o paciente consulte o seu médico caso apresente sangramento intermitente ou sangramento de escape durante o tratamento com promestrieno.

Estimulação estrogênica sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna em foco residual de endometriose. Por este motivo recomenda-se o acompanhamento rigoroso de pacientes que sofreram histerectomia devido à endometriose, caso apresentem endometriose residual.

Câncer de mama, de ovário e de útero

O tratamento com estrógeno sistêmico pode aumentar o risco de certos tipos de câncer, em particular de mama, de ovário e de útero. Não se espera que o Coltrieno (promestrieno) aumente o risco de câncer, considerando a mínima absorção sistêmica após administração tópica vaginal.

Tromboembolismo venoso, acidente vascular encefálico e doença arterial coronariana

A terapia de reposição hormonal com efeito sistêmico está associada a risco aumentado de tromboembolismo venoso, acidente vascular encefálico e doença arterial coronariana. Não se espera que o Coltrieno (promestrieno) aumente o risco de tais eventos, considerando a mínima absorção sistêmica após administração tópica vaginal.

Fatores de risco geralmente associados com tromboembolismo venoso incluem o uso de estrógenos, idade avançada, cirurgia de grande porte, imobilização prolongada, obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), gravidez / período pós-parto, lúpus eritematoso sistêmico e câncer. Não existe consenso sobre o possível papel de veias varicosas no tromboembolismo venoso.

Outras condições

Estrógenos de ação sistêmica podem causar retenção de líquidos ou grande elevação de triglicérides plasmáticos, que podem levar à pancreatite. Por este motivo, pacientes com disfunção cardíaca, renal ou hipertrigliceridemia devem ser cuidadosamente observados durante as primeiras semanas de tratamento. Não se espera que o Coltrieno (promestrieno) cause efeitos sistêmicos, considerando a mínima absorção sistêmica após administração tópica vaginal.

Estrógenos de ação sistêmica aumentam a globulina ligadora de tiroxina (TBG), levando à elevação do hormônio tireoide circulante total, conforme medido por iodo ligado à proteína (PBI), níveis de T4 (por coluna ou radioimunoensaio) ou níveis de T3 (por radioimunoensaio). A recaptura de T3 é diminuída, refletindo o TBG elevado. As concentrações de T4 e T3 permanecem inalteradas. Outras proteínas ligadoras podem estar elevadas no plasma, tais como globulina ligadora de corticoide (CBG), globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG), levando à elevação dos corticosteroides circulantes e esteroides sexuais, respectivamente. As concentrações de hormônios biológicos ou livres permanecem inalteradas. Outras proteínas plasmáticas podem aparecer elevadas (substrato angiotensinogênio/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina). Não se espera que o promestrieno afete os níveis de proteínas plasmáticas, considerando a mínima absorção sistêmica após administração tópica vaginal.

Coltrieno (promestrieno) contém os excipientes metilparabeno e propilparabeno que podem causar reações alérgicas, algumas vezes tardias.

Populações Especiais

Coltrieno (promestrieno) é destinado para uso por mulheres adultas.

Não existem restrições ou cuidados específicos para o uso por pacientes idosas.

Gravidez

O uso de promestrieno não é indicado durante a gravidez. O tratamento deve ser interrompido imediatamente caso a paciente fique grávida.

Categoria B de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos disponíveis até o momento relacionados à exposição fetal inadvertida a estrógenos não indica efeitos teratogênicos ou fetotóxicos.

Lactação

Coltrieno (promestrieno) é contraindicado para mulheres que estejam amamentando.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não é recomendável o uso de Coltrieno (promestrieno) em associação com espermicidas locais, pois todo tratamento tópico vaginal apresenta a possibilidade de inativar a ação espermicida.

Não existem dados adicionais sobre a interação de Coltrieno (promestrieno) com outros medicamentos, plantas medicinais e exames laboratoriais e não laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características do produto: creme uniforme branco, livre 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

Posologia

Aplicação Intravaginal: Aplicar o conteúdo de 1 (um) aplicador vaginal preenchido até a trava, o que equivale a 1 g de creme, uma vez ao dia durante ao menos 20 (vinte) dias consecutivos.

Aplicação Externa: Aplicar quantidade suficiente do creme para cobrir a área afetada, uma a duas vezes ao dia, durante ao menos 20 (vinte) dias consecutivos. A aplicação deve ser seguida de ligeira massagem, a fim de garantir melhor absorção local do creme.

Pode ser necessário tratamento de manutenção.

Modo de Usar

Aplicação Intravaginal: a aplicação intravaginal do creme deve ser realizada na posição deitada, introduzindo-se profundamente o aplicador no canal vaginal de forma delicada e, em seguida, empurrando suavemente o êmbolo, até esvaziar completamente o aplicador. Após o uso, descartar o aplicador.

Aplicação Externa: cobrir a área afetada com o creme e, em seguida, realizar ligeira massagem local.

Ainda que raramente necessário, a utilização de absorvente higiênico pode ser aconselhável, sobretudo se existir corrimento associado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como todos os medicamentos, Coltrieno (promestrieno) pode causar efeitos indesejáveis, embora nem todas as pacientes os apresentem.

A ação de Coltrieno (promestrieno) é limitada ao local de aplicação (órgãos genitais primários externos), não exercendo, assim, ação ou efeitos adversos de ordem sistêmica. Apresenta boa tolerabilidade local, registrando-se muito raramente os seguintes eventos transitórios: reações alérgicas, prurido vulvovaginal e irritação vaginal.

As reações adversas listadas abaixo são classificadas de acordo com a Classe de Sistema Orgânico, e estão classificadas pela frequência segundo as seguintes convenções: muito comum ($>1/10$); comum ($> 1/100, \leq 1/10$); incomum ($> 1/1.000, \leq 1/100$); rara ($> 1/10.000, \leq 1/1.000$); muito rara ($\leq 1/10.000$); desconhecida (frequência não pôde ser estimada com base dos dados disponíveis).

Classe de Sistema Orgânico	Reação Adversa	Frequência
Distúrbios do Sistema Imunológico	Alergia	Muito rara
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo	Prurido vulvovaginal	Muito rara
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração	Irritação vaginal	Muito rara

Outras reações adversas foram relatadas durante tratamento com estrógeno. A estimativa de risco foi realizada com base na exposição sistêmica, e é desconhecido como esta pode ser extrapolada para o tratamento tópico:

- Neoplasmas estrógeno dependentes benignos e malignos, tal como câncer endometrial e câncer de mama (vide itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
- Tromboembolismo venoso, tal como trombose venosa profunda e embolia pulmonar, é mais frequente em indivíduos em terapia de reposição hormonal. Para informações adicionais vide itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.
- Infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico.
- Doença da vesícula biliar.
- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Demência provável em pacientes com idade superior a 65 anos.

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

10. SUPERDOSE

Considerando a via de administração e a baixa passagem sistêmica de promestrieno, a superdosagem sistêmica é improvável.

No entanto, a superdose pode agravar eventos adversos locais, tais como irritação vaginal, prurido vulvovaginal e sensação de ardor vaginal.

No caso de superdose a paciente deve ser monitorada e terapia sintomática apropriada deve ser estabelecida.

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

III - DIZERES LEGAIS

M.S: 1.1462.0007

Farmacêutica Responsável: Rita de Cássia Oliveira Mate

CRF – SP nº 19.594

Registrado por: Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Rogélia Gallardo Alonso, 650 - Caixa Postal 011
CEP: 13.864-304 - Aguaí/SP - CNPJ: 17.440.261/0001-25
Indústria Brasileira

Fabricado por: Eurofarma Laboratórios S.A.
Itapevi/SP
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

 **0800 771 2010**
sac@myralis.com.br
www.myralis.com.br



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. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/08/2017	1722781/17-0	10457-SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial de texto de bula	VP/VPS	10 MG/G CREM VAG CT BG AL X 30 G + 20 APLIC
20/12/2018	1197568/18-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/06/2018	0498892/18 -2	11203 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	17/09/2018	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/G CREM VAG CT BG AL X 30 G + 20 APLIC
03/09/2019	2099373/19-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 6	VP	10 MG/G CREM VAG CT BG AL X 30 G + 20 APLIC
06/02/2020	0378470203	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES	VP/VPS	10 MG/G CREM VAG CT BG AL X 30 G + 20 APLIC
21/01/2021	0273430/21-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. Como devo usar este medicamento? Dizeres Legais 9. Reações adversas Dizeres legais	VP VPS	10 MG/G CREM VAG CT BG AL X 30 G + 20 APLIC

Myralis

25/05/2021	Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	10 MG/G CREM VAG CT BG AL X 30 G + 20 APLIC
------------	--	---	-----	-----	-----	-----	----------------	--------	---