

Gestrinona Fagron

Material Técnico

Identificação

Grau: Farmacêutico (x) Alimentício () Cosmético ()

Uso: Interno (x) Externo (x)

Especificação Técnica / Denominação Botânica: Esteroide progestágeno sintético derivado da 19-nortestosterona, estruturalmente relacionado ao norgestrel, na forma de pó amarelo claro contendo no mínimo 98,5 % de gestrinona em base anidra.

Equivalência: Não aplicável.

Correção:

Teor: Aplicável.

Umidade / perda por dessecação: Aplicável.

Avaliar o fator correspondente ao teor e /ou umidade de acordo com lote adquirido verificando no certificado de análise e também sob avaliação farmacêutica da **especificação** e da **prescrição**.

Fórmula Molecular: $C_{21}H_{24}O_2$.

Peso Molecular: 308,4.

DCB: 04434 – Gestrinona.

CAS: 16320-04-0.

INCI: Não aplicável.

Sinonímia: Gestrinonum (Latin); Gestrinon (German); Gestrinone (French); Gestrinona (Spanish); Gestrinone.

Aparência Física: Pó amarelo claro.

Composição: Não aplicável.

Características Especiais

- Produto de origem sintética

Aplicações

Propriedades:

- Androgênica;
- Antiestrogênica;
- Antiprogestogênica;
- Inibidor da liberação de gonadotrofina hipofisária.

Indicações:

- Tratamento de endometriose;
- Investigado em tratamento de mastalgia cíclica;
- Investigado em fibromas uterinos.

Vias de Administração / Posologia ou Concentração: Oral, transdérmica ou vaginal.

Dose oral na endometriose é 2,5 mg 2 vezes por semana, sendo a primeira dose no primeiro dia do ciclo menstrual e a segunda dose três dias depois, após as doses devem ser no mesmo dia da semana. Normalmente pelo período de 6 meses ou por mais tempo à critério médico.

Dose por via vaginal: 2,5 a 5 mg 2 ou 3 vezes por semana, durante 6 meses ou por mais tempo à critério médico.

Observações Gerais:

- **Oportunidade exclusiva para terapia individualizada por via vaginal garantindo eficácia do tratamento e reduzidos efeitos adversos indesejáveis.**
- A farmácia deve estar com documentação e inspeção de acordo com RDC 67, anexo III – 9 de outubro de 2007, Anexo da resolução que dispõe sobre boas práticas de manipulação de hormônios, antibióticos, citostáticos e substâncias sujeitas a controle especial.
- O termo “bioidêntico” não é um termo técnico, por isso não encontra-se na literatura essa terminologia referenciada. Hormônios esteroidais sexuais em sua forma “base”, agem no organismo de forma semelhante aos hormônios endógenos (produzidos pelo organismo), utilizando o mesmo receptor farmacológico por isso, são caracterizados informalmente, como “hormônios bioidênticos” ou “isomoleculares”. Outras formas que não são a molécula isolada, ou seja, sais ou ésteres, não tem atividade exatamente igual à endógena, pois ligam-se apenas parcialmente, de forma incompleta ou por tempo insuficiente nos receptores farmacológicos, não agindo de forma plena ou completa como os endógenos ou “bioidênticos”.. No caso, a Gestrinona é um análogo progestágeno, e não é um hormônio “bioidêntico”.
- Venda sob prescrição médica.

Farmacologia

Mecanismo de Ação: Supressor da liberação de gonadotrofinas hipofisárias. Inibe desenvolvimento do endométrio por interação com receptores androgênicos. Interage com receptores estrogênicos apresentando atividade anti-estrogênica, com receptores de progesterona como agonista fraco no endométrio e antagonista em outros tecidos e com receptores androgênicos apresentando atividade androgênica parcial.

Efeitos Adversos: Alguns efeitos refletem a inibição do eixo hipófise-ovariano incluindo distúrbios menstruais e amenorréia, ondas de calor, sudorese, redução dos seios, alterações na libido, ressecamento vaginal e oscilações emocionais.

A maioria dos efeitos adversos é relacionada à sua ligação com receptores androgênicos incluindo acne, seborreia de pele e cabelos, hirsutismo leve, edema, ganho de peso, alterações na voz, alopecia androgenética e raramente hipertrofia clitoriana. Atrofia testicular e redução de espermatogênese podem ocorrer.

Outros efeitos que podem ocorrer com maior frequência e intensidade na administração por via oral, porém com frequência e intensidade significativamente inferior na administração por via vaginal, incluem distúrbios gastrointestinais, alterações nas contagens sanguíneas, eventos trombóticos, dor de cabeça, dor nas costas, tontura, tremor, depressão, fadiga, distúrbios de sono, espasmos musculares, rash cutâneo, hiperglicosemia, anormalidades na tolerância à glicose, redução de HDL-colesterol, aumento de LDL-colesterol e alterações na função hepática. Alguns pacientes raramente, podem experimentar palpitações, taquicardia e hipertensão. Hipertensão intracraniana benigna e distúrbios visuais podem ocorrer.

Os efeitos androgênicos são reversíveis e transitórios.

Contraindicações / Precauções: Deve ser utilizada com cuidado em condições que podem ser adversamente afetada por retenção de fluidos, como desordens cardiovasculares, hepáticas e renais.

Deve ser utilizado com cuidado em pacientes com diabetes mellitus, perfil lipídico alterado, enxaqueca e epilepsia.

Pacientes com risco de distúrbio hepático devem ser monitorados.

Fagron Brasil

A Fagron, multinacional holandesa, está presente em mais de 30 países e é líder mundial em inovação e otimização no tratamento farmacêutico personalizado.

Telefones: +55 11 2050 23 00 / 0800 701 1974 / 0800 771 1974



Contraindicados em pacientes com sangramentos genitais não diagnosticados ou tumores andrógeno-dependentes, com distúrbios tromboembólicos ou histórico de trombose.

Não deve ser utilizado durante a gestação, pois existe o risco de androgenização de fetos femininos. É recomendado uso de métodos contraceptivos de barreira (não-hormonais) durante a terapia. Uso em gestação é classificado como categoria D.

O uso em crianças e adolescentes requer cuidado, pois existe o risco de desenvolvimento sexual precoce em garotos e virilização em garotas.

Referências Científicas

A primeira passagem uterina

Através da primeira passagem uterina, o esteroide aplicado na mucosa vaginal circula diretamente da veia para a artéria, atingindo órgãos-alvo pélvicos em grandes concentrações, entretanto, com reduzida circulação sistêmica.

Desse modo, o fármaco ou hormônio administrado por via vaginal, desde que veiculado em veículo transdérmico (Pentruvan®), aproveita esta característica circulatória peculiar presente no sistema reprodutor feminino e apresenta elevada eficácia na região pélvica e reduzidos efeitos adversos sistêmicos.

Gestrinona Fagron por via oral na endometriose

Em um estudo prospectivo, 20 pacientes foram tratadas com Gestrinona Fagron 2,5 mg por via oral 3 vezes por semana durante 6 meses. Amenorreia foi observada em 100 % das pacientes, após 2 meses todas as pacientes estavam sem dor pélvica e foi observada melhora das lesões em 80 % delas. As principais queixas foram acne, seborreia e aumento de peso (cerca de 4,2 kg).

Gestrinona Fagron por via vaginal em comparação a via oral

A eficácia e tolerância de Gestrinona Fagron, administrada por via vaginal, foi investigada em um grupo de 110 pacientes com endometriose. Divididas em 4 grupos, 3 grupos foram tratados com Gestrinona Fagron por via vaginal e um grupo recebeu-a por via oral. 98 pacientes completaram o tratamento por 6 a 8 meses. Amenorreia foi atingida em todos os grupos e a remissão dos sintomas de disporenia e dismenorreia ocorreu na maioria das pacientes.

As pacientes tratadas por via vaginal apresentaram significativamente menor incidência de efeitos adversos como: acne, seborreia e ganho de peso.

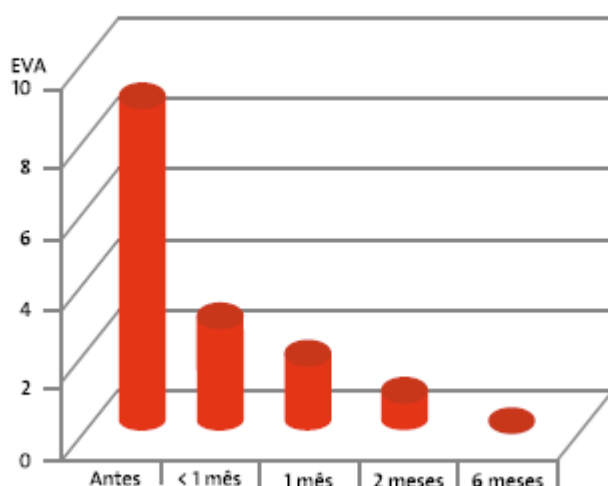
Gestrinona Fagron por via vaginal em Pentruvan® associada a polifenóis anti-inflamatórios

Em um estudo preliminar, 15 pacientes com endometriose profunda, foram tratadas com 5 mg de Gestrinona Fagron em Pentruvan® por via vaginal 3 vezes por semana, concomitantemente com a associação de 100 mg de extrato seco de *Pinus pinaster* e 30 mg de *trans*-Resveratrol, por via oral diariamente.

Os resultados foram a redução dos índices na escala analógica de dor, em média de 9 para 3 pontos nos primeiros 2 meses de tratamento, após 6 meses de tratamento nenhuma paciente apresentava dor e todas atingiram amenorréia. Estes resultados indicam que tratamento combinado da Gestrinona Fagron por via vaginal com polifenóis antioxidantes é efetivo no tratamento da dor refratária em pacientes com endometriose profunda.

Em continuidade a esta investigação clínica, foram incluídas outras 47 pacientes para tratamento com o mesmo protocolo clínico descrito. Neste grupo foram selecionadas pacientes já tratadas sem sucesso com progestágenos isolados ou contraceptivos orais combinados.

Redução da dor pela escala visual analógica (EVA)



Maia H., 2014.

Gestrinona Fagron em Pentravan® em dose baixa

Em um estudo clínico observacional aberto, conduzido com 20 pacientes diagnosticadas com endometriose profunda e apresentando quadro de dor severa, foi investigada a eficácia clínica do tratamento proposto: Gestrinona Fagron em Pentravan® por via vaginal (2,5 mg 2 vezes por semana) associada à combinação de polifenóis antioxidantes formada por *Pinus pinaster* extrato seco (100 mg) e *trans-Resveratrol* (30 mg) por via oral, na melhora da dor relacionada a endometriose e na indução de amenorreia, em pacientes que não apresentaram resposta adequada ao levonorgestrel-DIU (Mirena®).

As pacientes foram divididas em dois grupos. No grupo A (n=14), o tratamento proposto foi iniciado após 3 a 6 meses da inserção do Mirena® e após constatação de que essas pacientes não estavam respondendo adequadamente ao tratamento com o progestágeno (Mirena®).

No grupo B (n=6) as pacientes iniciaram o tratamento proposto simultaneamente com Mirena®.

O efeito da Gestrinona Fagron na expressão da aromatase também foi investigado por imunohistoquímica em todas as pacientes, após dois meses de tratamento combinado, a expressão da aromatase no endométrio permaneceu positiva em apenas três pacientes.

A introdução do tratamento proposto com doses baixas de Gestrinona Fagron em Pentravan® levou a redução mais efetiva da dor até sua ausência total, ao final do segundo mês do tratamento.

Baseados nos resultados apresentados neste estudo, pode-se concluir que o uso concomitante de Mirena® com doses baixas de Gestrinona Fagron em Pentravan® por via vaginal associado aos antioxidantes orais é um tratamento efetivo para dor pélvica relacionada à endometriose e pode aumentar a adesão das pacientes, reduzindo os efeitos adversos e mantendo a mesma efetividade de doses mais altas isoladas.

Gestrinona Fagron e Miodesin® no tratamento de mioma com endometriose

Em um estudo foram recrutadas 42 pacientes diagnosticadas com endometriose associada a mioma e divididas em grupos que receberam Miodesin™ e/ou Gestrinona Fagron em Pentravan®.

Após o segundo mês, as pacientes tratadas tiveram significativa redução do volume uterino em todos os grupos tratados e melhora expressiva na dor.

Assim é possível comprovar que o Miodesin™ e a Gestrinona Fagron em Pentravan® (quando usados isolados ou combinados) são tratamentos eficazes para reduzir o volume uterino e a dor pélvica em pacientes com mioma e endometriose associados. Uma vez que há uma redução no volume uterino, é possível reduzir o impacto da cirurgia quando se julgar necessário.

Fagron Brasil

A Fagron, multinacional holandesa, está presente em mais de 30 países e é líder mundial em inovação e otimização no tratamento farmacêutico personalizado.

Telefones: +55 11 2050 23 00 / 0800 701 1974 / 0800 771 1974



Gráfico 1 - Redução (%) do volume uterino em pacientes com mioma e endometriose

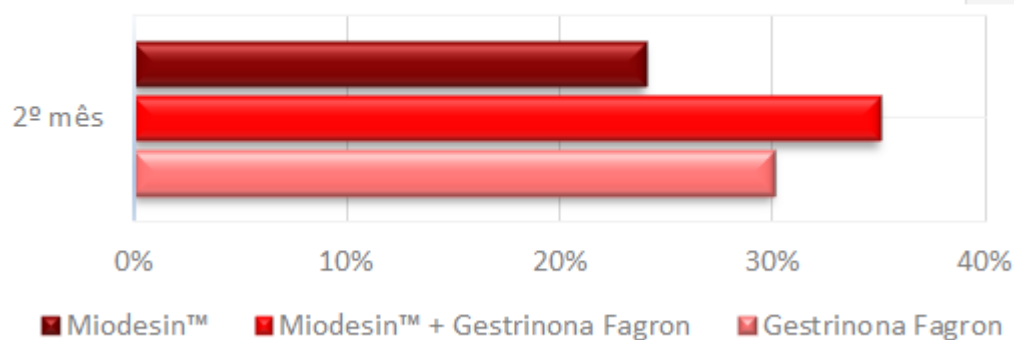
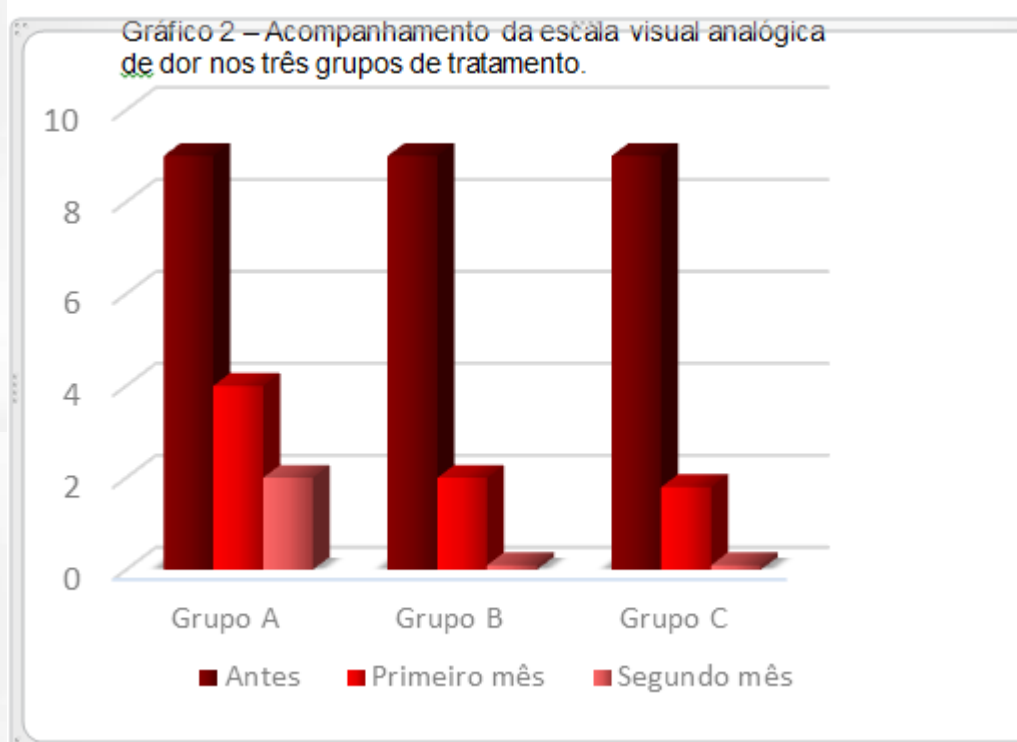


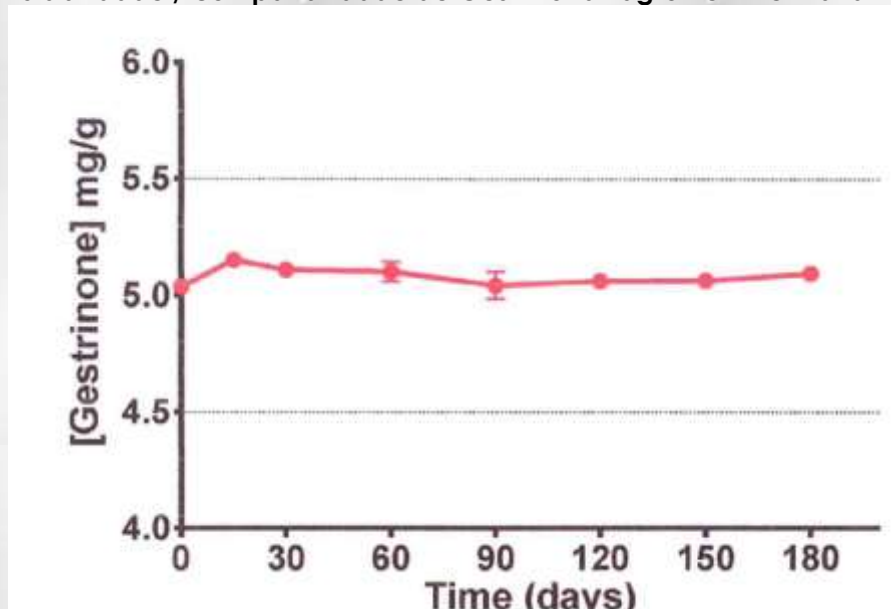
Gráfico 2 – Acompanhamento da escala visual analógica de dor nos três grupos de tratamento.



Farmacotécnica

Estabilidade (produto final): Realizado estudo de estabilidade /compatibilidade de Gestrinona Fagron na dose de 5 mg/g em Pentravan®, demonstrando se manter estável em termos de teor de gestrinona por no mínimo 180 dias.

Estabilidade / compatibilidade de Gestrinona Fagron em Pentravan®



pH Estabilidade (produto final): Produtos para administração por via vaginal, para preservação da microbiota vaginal e maior compatibilidade com a mucosa, é recomendável ajustar o pH da preparação final, se necessário, para entre 4,0 e 4,5 com ácido láctico.

Solubilidade: Praticamente insolúvel em água, solúvel em etanol absoluto.

Excipiente / Veículo Sugerido / Tipo de Cápsula: Por via vaginal, sempre utilizar Pentravan®.

Orientações Farmacotécnicas:

Pesar, triturar e solubilizar com quantidade suficiente de Transcutol® P a Gestrinona Fagron, em seguida adicionar e homogeneizar pelo método de diluição geométrica o Pentravan®, ajustar com ácido láctico o pH para 4,0-4,5.

Se a farmácia optar em realizar diluição da Gestrinona Fagron, sugerimos realizar em Manitol ou lactose e seguir as considerações da RDC 67, anexo I – 9 de outubro de 2007, Anexo da resolução que dispõe sobre boas práticas de manipulação em farmácias.

Compatibilidades (para veículos): Não aplicável.

Capacidade de Incorporação de Ingredientes Farmacêuticos (para veículos): Não aplicável.

Incompatibilidades: Apesar de não encontrado referências bibliográficas de incompatibilidades, sugerimos avaliação farmacêutica entre os fármacos em associação, desde mecanismo de ação, posologia, dose e farmacocinética.

Conservação / Armazenamento do insumo farmacêutico definido pelo fabricante: Acondicionar em recipientes herméticos, ao abrigo da luz, calor e umidade. Temperatura ambiente.

Conservação / Armazenamento do produto final definido pelo farmacêutico RT da farmácia: De acordo o critério de conservação do insumo definido pelo fabricante, sugerimos conservar o produto final acondicionados em recipientes herméticos, ao abrigo da luz, calor e umidade. Temperatura ambiente, porém cabe também avaliação farmacêutica conforme a formulação, sistema conservante e condições do produto.

Formulações

Gestrinona em Pentravan® - Tratamento de Endometriose

Gestrinona Fagron	5mg
Pentravan®	qsp 1g
pH da fórmula final 4,0-4,5	
Aplicar 1g através da via vaginal, 3 vezes por semana.	

Gestrinona em Pentravan® - Tratamento de Endometriose Dose baixa

Gestrinona Fagron	2,5mg
Pentravan®	qsp 1g
pH da fórmula final 4,0-4,5	
Aplicar 1g através da via vaginal, 3 vezes por semana.	

Miomatose Uterina com Endometriose – Tratamento de ataque (até 2 meses)

Gestrinona Fagron em Pentravan® por via vaginal

Gestrinona Fagron	2,5mg
Pentravan®	qsp 1g
Aplicar 1g via vaginal (aplicador vaginal), 2 vezes por semana, alternando com Miodesin™.	
Manter pelo tempo determinado pelo médico.	

Miodesin™ em Pentravan® por via vaginal

Miodesin™	500mg
Pentravan®	qsp 3g
Aplicar 1dose (3g) via vaginal (aplicador vaginal), 5 vezes por semana, alternando com Gestrinona Fagron, por até 2 meses.	
Manter pelo tempo determinado pelo médico.	

Miomatose Uterina com Endometriose – Tratamento de ataque (até 2 meses)

Gestrinona Fagron em Pentravan® por via vaginal

Gestrinona Fagron	2,5mg ou 5mg
Pentravan®	qsp 1g
Aplicar 1g via vaginal (aplicador vaginal), 2 vezes por semana, alternando com Miodesin™.	
Manter pelo tempo determinado pelo médico.	

Miodesin™ por via oral

Miodesin™	500mg
HygroCaps™	qsp 1un
Ingerir 1 cápsula ao dia. Manter pelo tempo determinado pelo médico.	

Referências Bibliográficas

1. Dossiê Técnico do Fabricante.
2. Maia Jr, H. Treatment of endometriosis and leiomyoma with the association of Miodesin™ and Gestrinone in Pentravan® through the vaginal route. J Clin Rev Case Rep, Volume 3 - Issue 7, 2018. ISSN: 2573-9565.
3. Petta, CA. Tolosa, H. A.; Pinto-Neto, A. M.; Paiva, L.H. S. C.; Bedone, A. J.; Tratamento de endometriose com gestrinona: estudo clínico prospectivo / Treatment of endometriosis with gestrinone: a prospective clinical study; Reprodução;7(1):23-8, jan.-mar. 1992.
4. Coutinho EM., Azadian-Boulanger G.;Treatment of endometriosis by vaginal administration of gestrinone; Fertil Steril. 1988 Mar;49(3):418-22.
5. Maia H. et al, Treatment of refractory endometriosis-related pain with vaginal gestrinone in Pentravan®, Gynecol Obstet, 2014 4;9
6. Maia H.J.; Clinical Experience with Vaginal Gestrinone in Pentravan® in the Treatment of Endometriosis Pain; Austin J Reprod Med Infertil ; 2015,- 2; 4
7. MAIA Jr., H. Effect of vaginal gestrinone in Pentravan® on endometriosis patients using Mirena®: A preliminary report. Clinical Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine (COGRM) 2016;2(2).
8. Relatório Estudo de estabilidade/compatibilidade Ortofarma.
9. Martindale 36ª. Ed.

A Fagron, multinacional holandesa, está presente em mais de 30 países e é líder mundial em inovação e otimização no tratamento farmacêutico personalizado.

Fagron Brasil
Av. Eng. Luís Carlos Berrini, 105 - 27º andar
Edifício Berrini One - 04571-010 - São Paulo - Brasil
Telefones: +55 11 2050 23 00 / 0800 701 1974 / 0800 771 1974

