

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ORTHO-GYNEST D 3,5 mg vaginalne globule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vaginalna globula vsebuje 3,5 mg estriola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

vaginalna globula

Ortho-Gynest D 3,5 mg vaginalne globule so rumenkasto bele barve in ovalne oblike.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje atrofičnega vaginitisa in kravroze vulve pri ženskah v postmenopavzalnem obdobju.

Zdravljenje pruritusa in disparevnije povezana z atrofičnim vaginalnim epitelijem pri ženskah v postmenopavzalnem obdobju.

Ortho-Gynest D 3,5 mg vaginalne globule lahko v obliki monoterapije predpišete ženskam s histerektomijo v postmenopavzalnem obdobju. Pri ženskah z nepoškodovano maternico, se mora, kot pomožna terapija za preprečevanje hiperplazije in raka endometrija, uporabljati progesterogen (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

Ortho-Gynest D 3,5 mg vaginalne globule so namenjene intravaginalni uporabi. Pri ženskah s histerektomijo lahko zdravljenje začnete kadarkoli po dokazanem atrofičnem vaginitisu ali povezanimi simptomi (npr. disparevnija, pruritus). Priporočeni začetni odmerek je ena vaginalna globula, ki se vstavi globoko v nožnico, najbolje zvečer, dvakrat na teden, v obdobju treh tednov. V nadaljevanju se priporoča ena vaginalna globula na teden. Ko se simptomi umirijo in se vaginalna sluznica obnovi, poskusite vsake tri do šest mesecev, po opravljenem zdravniškem pregledu, terapijo ukiniti.

Če je že predhodno postavljena diagnoza endometrioze, je treba premisliti o dodatku ustreznega odmerka progesterogena z Ortho-Gynest D 3,5 mg vaginalnimi globulami.

Začetna in vzdrževalna terapija pri ženskah z ohranjeno maternico sta enaki kot pri ženskah s histerektomijo. Poleg tega pa je treba vsakih šest mesecev (ali pogosteje, če menite, da je primerno) predpisati terapijo s peroralnim progesterogenom, ki naj neprekinjeno traja vsaj 12 dni. Primerna so že odobrena zdravila s progesterogenom, ki se uporabljajo v cikličnih ali nepretrganih zaporednih peroralnih hormonskih nadomestnih terapijah (npr. medroksiprogesteron acetat, noretisteron, didrogestron). Zdravljenje lahko povzroči vmesno krvavitev.

Če bolnica izpusti odmerek, naj ga vzame takoj, ko se spomni.

Pediatrična populacija

Zdravilo ni namenjeno otrokom.

Starejše bolnice

Bolnice, starejše od 65 let so bile vključene v kliničnih študijah, v katerih niso prilagajali odmerkov.

4.3 Kontraindikacije

Ortho-Gynest D 3,5 mg vaginalnih globul ne smete uporabljati pri ženskah, ki imajo:

1. Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
2. Potrjeno nosečnost, sum na nosečnost ali dojenje (glejte poglavje 4.6).
3. Potrjen rak dojke, sum nanj ali so ga prebolele.
4. Neoplazijo spolovil ali drugo od estrogena odvisno neoplazijo.
5. Močno srbenje kože.
6. Nepojasnjeno krvavitev iz rodil.
7. Nezdravljeno hiperplazijo endometrija.
8. Aktivne ali v pretekli anamnezi potrjene tromboembolične motnje ali tromboflebitis.
9. Hude jetrne ali ledvične bolezni.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravniški pregled/Spremljanje bolnice

Preden bolnici predpišete estrogensko nadomestno terapijo in med samo terapijo, je priporočljivo, da opravite celoten fizikalni in ginekološki pregled. Upoštevati je treba celotno zdravstveno in družinsko zgodovino. Pri ponavljajočih se vmesnih krvavitvah, nepričakovanih krvavitvah iz nožnice in spremembah v dojkah, ki jih opazite med pregledom, so potrebni dodatni pregledi.

Pred uvedbo terapije in med podaljševanjem dolgoročne terapije morate skrbno oceniti tveganje in koristi.

Hiperplazija endometrija

Daljša uporaba estrogenov poveča tveganje za pojav hiperplazije in karcinoma endometrija. Tveganje za proliferacijo endometrija pri uporabi Ortho-Gynest D 3,5 mg vaginalnih globul so ocenjevali v kliničnem preskušanju, ki je trajalo 52 tednov in je vključevalo 94 žensk z ohranjeno maternico. Raziskava je obsegala dve zaporedni 26 tedenski obdobji zdravljenja, v katerih so zadnjih 12 dni sočasno uporabljale 20 mg didrogesterona. Biopsija endometrija, ki so jo opravili pred uporabo didrogesterona je razkrila en primer hiperplazije ob koncu prvega in tri primere hiperplazije ob koncu drugega obdobja zdravljenja. V vseh primerih se je stanje normaliziralo do naslednjega pregleda. Za zmanjšanje, ne pa za izločitev, tveganja za pojav hiperplazije je potrebno, pri ženskah, ki niso imele histerektomije, ob koncu vsakega šestmesečnega obdobja, 12 dni sočasno z Ortho-Gynest D 3,5 mg vaginalnimi globulami uporabljati tudi progestogen. Zaporedna hormonska nadomestna terapija (HNT) je pokazala, da se krajši ciklusi kažejo v manj pogosti hiperplaziji, zato je treba razmisliti o pogostejših terapijah s progestogenom.

Sočasna uporaba Ortho-Gynest D 3,5 mg vaginalnih globul in progestogena v 12 dnevnom obdobju bo pri 50-60 % žensk povzročila prekinitveno krvavitev. Pojavi se lahko tudi krvavitev (vmesna ali kapljična krvavitev), ki ni povezana z zdravljenjem s progestogenom (pri 7 % žensk). Če se vmesna ali kapljična krvavitev nadaljuje še med nadaljnim zdravljenjem oz. po prekinitvi zdravljenja, je potrebno raziskati vzroke, kar lahko vključuje tudi biopsijo endometrija, da bi izključili možnost malignomov endometrija.

Ostala opozorila in previdnostni ukrepi

Sledeča opozorila in previdnostni ukrepi temeljijo na sistemski uporabi estrogenov in/ali progestogenov. Ni znano, v kakšnem obsegu ta opozorila in previdnostni ukrepi veljajo pri vaginalni uporabi.

- Rak dojk

Pri ženskah v postmenopavzalnem obdobju, ki jemljejo estrogene in estrogensko-progestogenske kombinacije, je povečano tveganje za nastanek raka dojk. V podštudiji študije Ženske zdravstvene iniciative (Women's Health Initiative (WHI)) so primerjali ženske, ki so prejemale kombinacijo konjugiranega konjskega estrogena in medroksiprogesteron acetata (CE/MPA) z ženskami, ki so prejemale placebo. Po 5,2 letih zdravljenja so pri ženskah, ki so se zdravile z CE/MPA, opazili 26 % povečanje invazivnega raka dojk (38 v primerjavi z 30 na 10.000 žensk) v primerjavi z ženskami, ki so prejemale placebo. Tveganje za nastanek raka dojk postane očitno po 4 letih zdravljenja z CE/MPA. Ženske, ki so že pred postmenopavzalnimi obdobjem jemale estrogene in/ali kombinacije estrogenov s progestogeni, so imele večje relativno tveganje za rak dojke povezan z CE/MPA v primerjavi z ženskami, ki teh hormonov nikoli niso jemale.

Epidemiološke študije kažejo, da je povečano tveganje za raka dojke povezano s podaljševanjem trajanja postmenopavzalne terapije estrogenov z ali brez progestogenov. Ta povezava je bila ponovno analizirana iz izvornih podatkov 51 študij, ki so vključevale različne odmerke in tipe estrogenov, z ali brez progestogenov. Ponovna analiza je pokazala povečano tveganje za diagnozo raka dojke po 5 letih neprekinjene terapije in upad po prekinitvi terapije za 5 let ali dlje. Nekatere kasnejše študije domnevajo, da postmenopavzalno zdravljenje s kombinacijo estrogenov in progestogenov bolj poveča tveganje za raka dojk kot zdravljenje samo z estrogenom. Pri ženskah, ki trenutno jemljejo ali so pred kratkim jemale hormonsko nadomestno terapijo (HNT), je ob postavitvi diagnoze raka dojke verjetnost, da je rak omejen na dojko, večja kot pri tistih, ki ne prejemajo HNT.

- Rak jajčnikov

Dolgoročna (najmanj 5 let) uporaba le estrogenskih zdravil za HNT pri ženskah s histerektomijo je bila v nekaterih epidemioloških študijah povezana s povečanim tveganjem za rak jajčnikov. Ni jasno, ali je pri dolgoročni uporabi kombinirane HNT tveganje drugačno kot pri uporabi le estrogenskih zdravil.

- Venski trombembolizmi

HNT je povezana z večjim relativnim tveganjem za pojav venskih trombembolij (VTE), t.j. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. V enem randomiziranem kontroliranem preskušanju in epidemioloških študijah so ugotovili 2 do 3-krat večje tveganje za uporabnice te terapije kot pri ženskah, ki je niso uporabljale. Ocenjujejo, da je pri ženskah, ki ne uporabljajo HNT, število primerov venskih trombembolizmov, ki se bodo pojavili v 5-letnem obdobju, približno 3 na 1.000 žensk v starosti od 50 do 59 let in 8 na 1.000 žensk v starosti od 60 do 69 let. Ocenjujejo tudi, da bo pri zdravih ženskah, ki uporabljajo HNT 5 let, število dodatnih primerov z VTE v 5-letnem obdobju med 2 in 6 (najboljša ocena =4) na 1.000 žensk, starih od 50 do 59 let ter med 5 in 15 (najboljša ocena =9) na 1.000 žensk, starih od 60 do 69 let. Verjetnost za ta pojav je večja v prvem letu HNT kot kasneje.

Splošno priznani dejavniki tveganja za VTE so osebna ali družinska anamneza s trombemboličnimi boleznimi, izrazita debelost (indeks telesne mase $> 30 \text{ kg/m}^2$) in sistemski lupus eritematosus (SLE), ni pa soglasja glede vloge varic pri VTE.

Bolnice s ponavljajočimi se VTE ali znanimi trombofilnimi stanji v pretekli anamnezi imajo povečano tveganje za pojav VTE. HNT lahko to tveganje poveča. Raziskati morate morebitne trombembolizme ali ponavljajoče spontane splave v osebni anamnezi ženske ali njihovo poudarjenost v družinski anamnezi, da izključite trombofilno predispozicijo. Dokler ni opravljeno temeljito ovrednotenje trombofilnih dejavnikov ali uvedena antikoagulantna terapija, morate uporabo HNT pri teh bolnicah šteti za kontraindicirano. Pri ženskah, ki že uporabljajo antikoagulantno terapijo, je potrebna skrbna ocena koristi in tveganj uporabe HNT. Tveganje za VTE je lahko začasno povečano tudi pri daljši imobilizaciji, večjih poškodbah ali večjih kirurških posegih. Pri ženskah, ki prejemajo HNT, morate posvetiti posebno pozornost preventivnim ukrepom za preprečevanje VTE po morebitnih kirurških posegih. Če bo neurgentnemu kirurškemu posegu sledilo daljše obdobje imobilizacije, še posebej po

abdominalnih ali ortopedskih kirurških posegih na spodnjih okončinah, bo morda treba začasno ustaviti HNT, in sicer že 4 do 6 tednov pred posegom, če je to mogoče. S terapijo lahko nadaljujete šele, ko ženska popolnoma okreva.

Če po začetku terapije pri neki bolnici ugotovite VTE, morate zdravilo ukiniti. Bolnicam naročite, naj nemudoma obiščejo svojega zdravnika, če se pojavi morebitni simptom tromboembolije (npr. boleče otekanje nog, nenadna bolečina v prsnem košu, dispneja).

- **Bolezen koronarnih arterij (BKA)**

V randomiziranih kontroliranih preskušanjih ni bilo nobenih dokazov za koristno delovanje neprekinjene kombinirane terapije s konjugiranimi estrogeni in medroksiprogesteron acetatom (MPA) na srce in ožilje. Velika klinična preskušanja so pokazala možno povečano tveganje srčnožilne obolenosti v prvem letu jemanja te terapije, brez koristi na splošno. Za druga zdravila za HNT ni na voljo podatkov iz randomiziranih kontroliranih preskušanj, v katerih bi raziskovali učinke na srčnožilno obolenost ali umrljivost, pri ženskah brez znakov ishemične bolezni srca.

- **Možganska kap**

Eno veliko randomizirano klinično preskušanje (preskušanje WHI) je pokazalo povečano tveganje za možgansko kap pri zdravih ženskah med neprekinjeno kombinirano terapijo s konjugiranimi estrogeni in MPA. Ocenjujejo, da bo pri ženskah, ki ne uporabljajo HNT, število primerov možganske kapi v 5-letnem obdobju približno 3 na 1.000 žensk v starosti od 50 do 59 let in 11 na 1.000 žensk v starosti od 60 do 69 let. Ocenjujejo tudi, da bo pri ženskah, ki bodo 5 let jemale konjugirane estrogene in MPA, število dodatnih primerov med 0 in 3 (najboljša ocena = 1) na 1000 uporabnic v starosti od 50 do 59 let in med 1 in 9 (najboljša ocena = 4) na 1000 uporabnic v starosti od 60 do 69 let. Ni pa znano, ali to povečano tveganje velja tudi za druga zdravila za HNT.

- **Demenca**

O izboljšanju kognitivnih funkcij ni dokončnih dokazov. V preskušanju WHI so opazili nekaj dokazov za povečano tveganje za verjetno demenco pri ženskah, ki z neprekinjenim jemanjem kombinacije konjugiranega konjskega estrogena (CE) in medroksiprogesteron acetata (MPA) začnejo po 65 letu. Ni znano, ali ti izsledki veljajo tudi za mlajše ženske v postmenopavzalnem obdobju ali druga zdravila za HNT.

- **Druge bolezni**

Bolnice z migrenami ali hudimi glavoboli, hipertenzijo, poškodbami srca, sistemskim lupus eritematosusom, epilepsijo, sladkorno boleznijo, holestatsko zlatenico v preteklosti, motnje ali oslabitev ledvične ali jetrne funkcije, endometriozo, leiomiomom, mastopatijo ali z rakom dojke v družinski zgodovini je potrebno skrbno nadzorovati.

Ortho-Gynest D 3,5 mg vaginalne globule se ne smejo uporabljati za kontracepcijo.

Ortho-Gynest D 3,5 mg vaginalne globule je treba hraniti izven dosega otrok in živali.

Sestavine Ortho-Gynest D 3,5 mg vaginalnih globul lahko poškodujejo kontraceptive iz gume, kot je diafragma in kondome iz lateksa ter tako zmanjšajo njihovo učinkovitost. Zato ne priporočamo sočasne uporabe Ortho-Gynest D 3,5 mg vaginalnih globul in kondomov iz lateksa ali diafragme.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki inducirajo aktivnost mikrosomalnih jetrnih encimov, lahko spremenijo metabolizem estrogena. Primeri takih zdravil so barbiturati, hidantoini, karbamazepin, meprobamat, fenilbutazon, bosentan, rifampicin, rifabutin in določeni nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (npr. nevirapin in efavirenz).

Ritonavir in nelfinavir, znana tudi kot močna inhibitorja, pa v nasprotju s tem pri sočasni uporabi s steroidnimi hormoni kažeta indukcijske lastnosti. Na metabolizem zdravila lahko vpliva tudi šentjanževka (*Hypericum perforatum*), ki inducira določene izoenzime citokroma P450 v jetrih (npr. CYP 3A4), kot tudi P-glikoproteine. Z intravaginalno aplikacijo se izognemo učinku prvega prehoda skozi jetra, zato je vpliv induktorjev encimov na estriol lahko manj učinkovit kot pri peroralni aplikaciji hormonov, vseeno pa lahko pride do nerednih krvavitev.

Pri sočasnem jemanju peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo estrogen, in lamotrigina so, zaradi indukcije glukuronidacije lamotrigina, opazili pomembno znižanje plazemskih koncentracij lamotrigina. To lahko vodi v zmanjšanje nadzora nad epileptičnimi napadi. Čeprav interakcij med estrogensko HNT in lamotriginom niso preučevali, domnevajo, da podobne interakcije obstajajo. Pri ženskah, ki jemljejo obe zdravili, te interakcije lahko povzročijo zmanjšan nadzor nad epileptičnimi napadi. Morda bo potrebno prilagoditi odmerek lamotrigina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ortho-Gynest D 3,5 mg vaginalne globule so kontraindicirane v času nosečnosti, pri sumu na nosečnost in med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Ortho-Gynest D 3,5 mg vaginalne globule nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V dveh kliničnih preskušanjih z Ortho-Gynest D 3,5 mg vaginalnimi globulami, v katerih je sodelovalo 262 žensk v obdobju 12 mesecev, je 87 (33 %) žensk poročalo o vsaj enem neželenem učinku, katerega povezanost s terapijo je možna ali pa ni potrjena. Najpogosteje so bili poročani vaginalni izcedek (7,3 %) in bolečine v prsih (4,2 %).

Spodaj so navedeni neželeni učinki, ki so bili predvsem blagi in začasni ter poročani pri < 10 % žensk.

Organski sistem	Pogosti NU ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni NU ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki NU ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
Benigne in maligne neoplazme		rak dojke (glejte spodaj*)	
Psihiatrične motnje		depresija	
Bolezni živčevja	glavobol vrtoglavica	parestezije	
Srčne bolezni		hipertenzija	
Žilne bolezni		flebitis	venski tromboembolizmi (glejte spodaj**)
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu; navzea	napenjanje v trebuhu; flatulenca	
Bolezni kože in podkožja		hirzutizem	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu		

Organski sistem	Pogosti NU ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni NU ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki NU ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
Sistem reprodukcije in dojk	hiperplazija endometrija; bolečine v prsih; neoplazija dojk BDO; genitalni pruritus; levkoreja	dismenoreja; metroragija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edemi; povečanje telesne mase; draženje vagine		

BDO - brez dodatne opredelitve

Ostali neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi z estrogen/progestogensko terapijo so:

- estrogensko odvisne benigne in maligne neoplazme; npr. rak endometrija; rak dojk*
- venski tromboembolizmi**
- miokardni infarkt in možganska kap
- bolezni žolčnika in adenomi jeter
- poslabšanje epilepsije
- bolezni kože in podkožja: kloazma; multiformni eritem; nodozni eritem; purpura žilnega izvora, urtikarija, angioedem
- verjetna demenca (glejte poglavje 4.4).

Če se pojavi kateri od teh neželenih učinkov, morate takoj prekiniti z uporabo Ortho-Gynest D 3,5 mg vaginalnih globul.

*Tveganje za raka dojk se povečuje s številom let jemanja HNT. Glede na podatke epidemioloških študij – 51 epidemioloških študij, ki so jih izvedli med leti 1970 in 1990 in poročali v ponovni analizi ter podatki iz novejših študij – ocenjujejo, da je v starostni skupini od 50 do 70 let tveganje za raka dojk približno 45 žensk na vsakih 1.000 žensk, ki ne prejemajo HNT. Ocenjujejo, da bo pri ženskah, ki trenutno uporabljajo ali so pred kratkim uporabljale HNT, skupno število dodatnih primerov pri enaki starosti med 1 in 3 (najboljša ocena = 2) dodatnih primerov na 1.000 žensk, ki so jemale HNT 5 let, med 3 in 9 (najboljša ocena = 6) dodatnih primerov na 1.000 žensk, ki so jemale HNT 10 let ter med 5 in 20 (najboljša ocena = 12) dodatnih primerov žensk, ki so jemale HNT 15 let. Število dodatnih primerov raka dojk je pri vseh ženskah, ki začnejo s HNT med 45 in 65 letom, podobno in ni odvisno od starosti, pri kateri so začele s HNT (glejte poglavje 4.4).

**Venski tromboembolizmi, npr. globoka venska tromboza v nogah ali medenici in pljučni embolizem, so pogostejši pri uporabnicah HNT kot pri ženskah, ki ne uporabljajo te terapije. Za podrobnejše informacije glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije in 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri zaužitju večjih količin estrogena se lahko pojavijo bolečine v prsih ali občutljivost prsi, slabost, vmesna krvavitev, trebušni krči in/ali napenjanje. Preučiti morate možnosti za izpiranje nožnice. Če po pomoti pride do zaužitja večjih količin zdravila, morete razmisliti o ustrezni metodi izpiranja želodca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, oznaka ATC: G03CA04.

Mehanizem delovanja

Estriol je najpogostejši naravni metabolit estradiola v krvnem obtoku. Pod določenimi pogoji, ko je koncentracija estradiola nizka in estriola visoka, kot je pri terapiji z estriolom po menopavzi, lahko pride do pretvorbe estriola v estradiol. Estriol kaže estrogenske lastnosti z vezavo na estrogenske receptorje, ki se nahajajo v ženskih spolnih organih. Končni učinki v različnih tkivih pa se lahko razlikujejo od učinkov estradiola, saj so procesi intraceličnega sporočanja različni.

Farmakodinamski učinki

Estriol, peroralno ali vaginalno, podobno kot estradiol, ublaži zmanjšano proliferacijo in neobičajno fiziologijo atrofičnega vaginalnega epitelija, ki nastane pri pomanjkanju estrogena, npr. po naravni ali operativni menopavzi. Sistemsko razpoložljivi estriol blaži postmenopavzalne zaplete. Učinek sistemsko razpoložljivega estriola na endometrij ni jasen. Estriol lahko zaustavi ali spremeni osteoporozo v postmenopavzalnem obdobju.

Klinična učinkovitost in varnost

Postmenopavzalni atrofični vaginalni epitelij je značilno tanek. Površinske celice so redke, ker se luščijo. Zaradi majhnega števila laktobacilov je pH povečan. Možen vzrok za nastanek vaginitisa in genitalnega pruritisa je povečana pogostnost kolonizacije s patogeni.

V odprtem kliničnem preskušanju, ki je vključevalo 172 žensk, so po enem mesecu zdravljenja z Ortho-Gynest D vaginalnimi globulami pri 167 ženskah opazili izboljšano citologijo vaginalnega epitelija z znaki estrogenske stimulacije in tekom nadaljnjega zdravljenja še dodatno izboljšanje. Po enem mesecu zdravljenja sta se normalizirala vaginalni pH in kolonizacija z laktobacili (*Doederlein bacilli*). Po 3 mesecih zdravljenja se je skupina žensk s patološkim izgledom zunanjega spolovila (35 %) ali vagine (40 %) ali z vaginalnim izcedkom (24 %) zmanjšala na < 5 %, pogost pekoč občutek nožnice, ki je bil na začetku prisoten pri 60 % žensk, pa je bil po 3 mesecih zdravljenja poročan pri < 2 % žensk.

V 6 mesečnem kliničnem preskušanju z Ortho-Gynest D 3,5 mg vaginalnimi globulami, v katerem je sodelovalo 90 žensk, je 10 % žensk poročalo o krvavitvi iz maternice. Na progestogenski izziv (20 mg/dan didrogesterona 12 dni) je 50 do 60 % žensk odreagiralo s krvavitvijo iz maternice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Estriol se hitro absorbira prek nožnične sluznice. Sistemska biološka uporabnost po vaginalni aplikaciji je boljša kot po peroralni aplikaciji. Serumske koncentracije 1 mg intravaginalno uporabljenega estriola, pri ženskah s senilno atrofijo vaginalnega epitelija, so enake serumskim koncentracijam 10 mg peroralno uporabljenega estriola.

Največjo plazemsko koncentracijo nekonjugiranega estriola, povprečje (SD), ki znaša 1,16 (0,56) nmol/l, doseže 6 ur po administraciji. Pri ponavljajočih aplikacijah, ki so trajala približno 4 mesece v 7 dnevni intervalih ni prišlo do kopičenja estriola.

Porazdelitev

Estriol kroži po krvi, približno 14 % v prosti obliki, 8 % vezanega na vezavni globulin za spolne hormone (SHBG) in ostalo vezan na albumin.

Presnova

Primarni metaboliti estradiola so 16-alfa-glukuronid, 3-glukuronid, 3-sulfat in 3-sulfat-16-alfa-glukuronid.

Izločanje

Več kot 95 % estriola se izloča z urinom, pretežno v obliki glukuronidov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Estriol (E3) je endogeni estrogen, ki se pri človeku pojavlja kot produkt metabolizma estrogena in estradiola; zato je fiziološka produkcija estriola pomembna. V primerjavi s primarnimi estrogeni, estradiolom ali estronom, estriol pri testiranjih v bioloških sistemih kaže približno 10-krat nižjo biološko aktivnost, z doseženim peroralnim LD₅₀ pri podganah večjim od 2.000 mg/kg. Izvedli so številna predklinična vrednotenja, ki so vključevala splošno primernost, preskušanje toksičnosti po enkratnem odmerjanju in po ponavljajočih se odmerkih do 28 dni pri psih in opicah, ter vpliv na sposobnost razmnoževanja pri podganah, v katerem so le-te dobivale zdravilo pred parjenjem ali v različnih časovnih obdobjih med brejostjo. Parametri mutagenosti in kancerogenosti so bili prav tako ovrednoteni, vendar bolj z vidika endogenih steroidnih hormonov kot pa samo estriola.

Rezultati teh vrednotenj so pokazali, da se zdravilo lokalno dobro prenaša in ne povzroča vaginalnega draženja. Enkratno odmerjanje kaže zelo majhno akutno toksičnost s širokim varnostnim oknom. Študije s ponavljajočimi odmerki so kazale učinke, ki so bili primarno osredotočeni na spolovila, medtem ko so študije reproduktivnosti kazale učinke kot so feminizacija moških zarodkov ali zmanjšanje velikosti zarodka. Učinki kancerogenosti prevladujočih estrogenov so pokazali sposobnost induciranja raka dojk pri miših. Vrednotenje rezultatov mutangenosti je težko, saj težko dobro interpretiramo rezultate, ki jih dobimo pri uporabi visokih koncentracij naravnih hormonov in s tem povezane motnje hormonskega ravnotežja v organizmu. Vsa ta opažanja lahko pričakujemo po zdravljenju z relativno velikimi odmerki močnega estrogena in so splošno povezani s pretiranim farmakološkim učinkom ter kažejo majhno povezanost s predlagano klinično uporabo zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

poligel 371 (gumi iz semena cijamopsisa, gumi iz semena rožičevca, ksantanski gumi)

brezvodni koloidni silicijev dioksid

trda mast

stearilheptanoat/kaprilat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 6 vaginalnimi globulami v PVC/PE dvojnem traku.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53, SI-1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-322/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 02. 10. 1992

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 09. 02. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07. 10. 2011