RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**
ORTHO GYNEST 3,5 mg ovuli a rilascio prolungato.

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**
Ogni ovulo contiene
Principio attivo: estriolo 3,50 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. **FORMA FARMACEUTICA**
Ovulo a rilascio prolungato.
Gli ovuli di ORTHO GYNEST sono di colore bianco-giallastro e di forma affusolata.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1. **Indicazioni terapeutiche**
Trattamento dei disturbi del tratto genitale indotti dalla menopausa, quali prurito vulvare e dispareunia, associati ad atrofia dell'epitelio vaginale.

ORTHO GYNEST ovuli può essere somministrato come monoterapia solo a donne in post-menopausa isterectomizzate.
In donne non isterectomizzate, è necessario aggiungere alla terapia con ORTHO GYNEST ovuli, un progestinico per prevenire il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale (vedere paragrafo 4.4).

4.2. **Posologia e modo di somministrazione**
Gli ovuli di ORTHO GYNEST vanno somministrati per via intravaginale. Il trattamento in donne isterectomizzate può essere iniziato in qualsiasi momento si manifesti atrofia dell'epitelio vaginale e sintomi associati (come ad esempio dispareunia e prurito). La dose iniziale raccomandata, per le prime 3 settimane di trattamento, è di 1 ovulo inserito profondamente in vagina preferibilmente la sera prima di coricarsi, per 2 sere alla settimana.
Successivamente è sufficiente un solo ovulo alla settimana.

Una volta che i sintomi si sono attenuati e si è ottenuto il ripristino della mucosa vaginale, a seguito di visita medica, si può tentare una sospensione del trattamento in un intervallo di tempo compreso tra 3 e 6 mesi.

In donne con una precedente diagnosi di endometriosi, occorre valutare l'aggiunta di un progestinico alla terapia con ORTHO GYNEST ovuli.

La terapia iniziale e quella di mantenimento è la stessa sia in donne non isterectomizzate sia in quelle isterectomizzate. In donne non isterectomizzate, ogni 6 mesi (o più frequentemente, se appropriato), dovrebbe essere aggiunto un ciclo di almeno 12 giorni consecutivi con un progestinico orale, approvato per l'uso nella terapia ormonale sostitutiva orale sequenziale, ciclica o continua (es.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

medrossiprogesterone acetato, noretisterone, diidrogestrone). Ciò può provocare sanguinamenti improvvisi.

Per l'inizio ed il proseguimento del trattamento dei sintomi post menopausali deve essere usata la più bassa dose efficace e per il periodo di tempo più breve possibile.

La terapia deve essere continuata solo fino a quando il beneficio ottenuto nell'alleviare gravi sintomi sia superiore al rischio.

Bambini
L'uso di ORTHO-GYNEST non è indicato nei bambini
Anziani
Non c'è stato aggiustamento della dose nei pazienti con età superiore ai 65 anni inclusi negli studi clinici.

Dose dimenticata
Se si dimentica una dose, un ovulo deve essere somministrato appena possibile.

4.3. **Controindicazioni**

Non usare ORTHO-GYNEST in caso di:

- Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Carcinoma della mammella pregresso, sospetto o accertato
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti sospetti o accertati (es. carcinoma endometriale) o tumori pre-maligni (iperplasia endometriale atipica non trattata)
- Sanguinamenti genitali non diagnosticati
- Gravidanza o allattamento
- Tromboembolismo venoso idiopatico in atto o pregresso (es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Nota condizione trombofilica (ad es. carenza di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4)
- Malattia tromboembolica arteriosa attiva o recente (es. angina pectoris, ictus, infarto del miocardio)
- Epatopatia acuta, o storia di epatopatia finchè gli esami di funzionalità epatica non siano tornati nella norma
- Porfiria

4.4. **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Per il trattamento dei sintomi della post menopausa, la terapia ormonale sostitutiva (TOS) deve essere iniziata solo se i sintomi sono tali da influire negativamente sulla qualità della vita. In tutti i casi, un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici deve essere eseguita almeno su base annuale e la TOS deve essere proseguita solo fino a quando i benefici superano i rischi.

Vi è un'evidenza limitata sui rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa precoce. Tuttavia, a causa del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il bilancio tra benefici e rischi può essere più favorevole in queste donne rispetto alle donne più anziane.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Esame clinico/follow-up
Prima di iniziare o ricominciare una TOS, devono essere eseguite da parte del medico un'anamnesi completa personale e familiare. La visita generale e ginecologica (comprendente l'esame obiettivo della pelvi e delle mammelle) devono essere guidate dalla storia clinica e dalle controindicazioni ed avvertenze per l'uso. Sanguinamenti improvvisi ripetuti, sanguinamenti vaginali inattesi e cambiamenti riscontrati durante l'esame del seno richiedono ulteriori indagini. Durante il trattamento si raccomanda di effettuare controlli clinici periodici la cui natura e frequenza deve essere adattata al singolo caso. Alle pazienti deve essere consigliato di riferire al proprio medico qualsiasi cambiamento nel loro seno (vedere di seguito il paragrafo "Tumore al seno"). Devono essere eseguite indagini cliniche, compresa la mammografia, in linea con i protocolli clinici correntemente accettati e le necessità cliniche del singolo caso.

Condizioni che richiedono un particolare controllo
Nel caso in cui una delle seguenti condizioni sia presente, o sia stata presente in passato e/o sia stata aggravata dalla gravidanza o da un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere tenuta sotto stretto controllo medico. Si tenga in considerazione che queste condizioni possono ripresentarsi od aggravarsi, durante il trattamento con ORTHO GYNEST. Condizioni e/o fattori di rischio che richiedono un controllo/monitoraggio durante la terapia con estrogeni:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosi
- Fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedi oltre)
- Fattori di rischio per neoplasie estrogeno-dipendenti (es. ereditarietà di primo grado per carcinoma della mammella o carcinoma endometriale)
- Ipertensione
- Epatopatie incluso disturbi o lieve compromissione della funzionalità epatica, storia di ittero colestatico o adenoma epatico
- Diabete mellito con o senza complicanze vascolariColelitiasi
- Emicrania o cefalea grave
- Lupus eritematoso sistemico
- Storia di iperplasia endometriale (vedi oltre)
- Epilessia
- Mastopatia
- Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica. Devono essere attentamente monitorate la disfunzione cardiaca o quella renale.
- Ipertrigliceridemia pregressa. In questa condizione, con la terapia estrogenica, sono stati segnalati rari casi di forte aumento dei livelli plasmatici dei trigliceridi, che hanno condotto a pancreatite.
- Asma
- Otosclerosi

Situazioni che richiedono un'immediata sospensione del trattamento
La terapia dovrebbe essere immediatamente sospesa nel caso venga evidenziata l'esistenza di una controindicazione e nelle seguenti situazioni:

- Ittero e deterioramento della funzione epatica
- Incremento significativo della pressione arteriosa
- Comparsa di cefalea tipo emicrania
- Gravidanza

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Iperplasia endometriale
In donne con utero intatto, il rischio di iperplasia e di carcinoma endometriale è aumentato in seguito alla somministrazione estrogeni da soli per periodi prolungati. L'aumento segnalato del rischio di carcinoma endometriale tra gli utilizzatori di soli estrogeni è da 2 a 12 volte maggiore rispetto ai non utilizzatori, dipendendo dalla durata del trattamento e dalla dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Dopo l'interruzione del trattamento il rischio può rimanere elevato per almeno 10 anni.

L'aggiunta di un progestinico ciciclamente per almeno 12 giorni al mese su un ciclo di 28 giorni o una terapia combinata estro-progestinica in donne non isterectomizzate previene l'eccesso di rischio associato ad una TOS con soli estrogeni.
Sanguinamenti e spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamentoSe tali episodi compaiono dopo qualche tempo dall'inizio della terapia, o continuano dopo aver sospeso la terapia, deve essere accertata la causa di tali fenomeni, anche mediante la biopsia dell'endometrio volta ad escludere neoplasie maligne dell'endometrio.

Una stimolazione estrogenica non bilanciata può portare alla trasformazione premaligna o maligna di foci residui di endometriosi. L'aggiunta di progestinici alla TOS con soli estrogeni è pertanto raccomandata nelle donne sottoposte ad isterectomia per endometriosi, specialmente in caso di endometriosi residua.

Tumore al seno
L'evidenza complessiva suggerisce un aumento di rischio di cancro della mammella, che dipende dalla durata della terapia ormonale sostitutiva, in donne che assumono una TOS combinata estrogeno-progestinico e forse anche con soli estrogeni.

Terapia combinata estrogeno-progestinico:
Lo studio WHI (Women's Health Initiative), randomizzato e controllato verso placebo, e gli studi epidemiologici sono coerenti nell'aver dimostrato un aumento del rischio di cancro della mammella, che si diventa evidente dopo circa 3 anni, in donne che assumono terapia estro-progestinica come TOS (vedere paragrafo 4.8).

Terapia con soli estrogeni:
Lo studio WHI con soli estrogeni in donne isterectomizzate non ha mostrato aumento del rischio di cancro della mammella in donne isterectomizzate in terapia TOS con soli estrigeni. Gli studi osservazionali hanno segnalato un piccolo aumento del rischio di diagnosi di cancro della mammella che è inferiore rispetto a quello riscontrato nelle donne che utilizzano l'associazione estrogeno-progestinico.

L'eccesso di rischio compare entro pochi anni di utilizzo ma ritorna al basale entro pochi anni (al massimo cinque) dall'interruzione del trattamento.

La TOS, specialmente il trattamento di associazione estrogeno-progestinico, aumenta la densità delle immagini mammografiche, che può influenzare negativamente l'individuazione radiologica del cancro della mammella.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Carcinoma ovarico
Il carcinoma ovarico è molto più raro del cancro della mammellaUna terapia ormonale sostitutiva con soli estrogeni seguita per lungo tempo (almeno 5-10 anni) è stata associata ad un rischio lievemente di carcinoma ovarico (vedere paragrafo 4.8). Alcuni studi, incluso il WHI, suggeriscono che l'uso per lungo tempo di una TOS combinata può produrre un rischio simile, o leggermente inferiore.

Tromboembolismo venoso
La TOS è associata ad un maggior rischio relativo di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare.
Uno studio randomizzato controllato e alcuni studi epidemiologici hanno evidenziato in donne sottoposte a TOS, un aumento del rischio di 2-3 volte rispetto alle donne non utilizzatrici di TOS. In queste ultime si stima che il numero di casi di tromboembolismo venoso che si possono verificare in un periodo di 5 anni sia di circa 3 casi per 1000 donne di età compresa tra 50 e 59 anni, e di 8 per 1000 donne di età compresa tra 60 e 69 anni. Si stima che in donne sane che fanno uso di TOS per 5 anni il numero dei casi addizionali di tromboembolismo venoso in un periodo di 5 anni sia di 2-6 casi (miglior stima=4) per 1000 donne di età 50-59 anni e 5-15 casi (miglior stima = 9) per 1000 donne di età 60-69 anni. Il verificarsi di tali eventi è più probabile nel primo anno di TOS che negli anni successivi.
Fattori di rischio di tromboembolismo venoso generalmente riconosciuti includono:
- una storia familiare o personale
- l'obesità (BMI > 30 kg/m^2)
- il lupus eritematoso sistemico

Non c'è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose nell'insorgenza di tromboembolismo venoso.
Pazienti con una storia di tromboembolismo venoso o con stati trombofilici accertati presentano maggior rischio di tromboembolismo venoso. La TOS può aumentare tale rischio. Un'anamnesi personale o familiare positiva per episodi tromboembolici, oppure per aborti spontanei ricorrenti, dovrebbe essere ben valutata al fine di escludere una predisposizione alla trombosi. Finché non sia stata effettuata una valutazione completa dei fattori trombofilici, il ricorso alla TOS in tali donne è controindicato. Le donne già in trattamento con anticoagulanti richiedono un accertamento accurato del rapporto rischio/beneficio della TOS.
Il rischio di tromboembolismo venoso può essere temporaneamente aumentato in caso di immobilizzazione prolungata, traumi o chirurgia maggiore. Come in tutti i pazienti, nel periodo post-operatorio va posta particolare attenzione alle misure di profilassi atte a prevenire gli episodi di tromboembolismo venoso conseguente ad interventi chirurgici. Quando si prevede un'immobilizzazione prolungata a seguito di interventi di chirurgia elettiva, particolarmente di chirurgia addominale o di chirurgia ortopedica degli arti inferiori, si dovrebbe considerare la sospensione temporanea della TOS possibilmente 4-6 settimane prima dell'intervento. La TOS non dovrebbe riprendere se non dopo completa mobilizzazione della donna.

Se si sviluppa una tromboembolia venosa dopo l'inizio della terapia, ORTHO GYNEST ovuli deve essere sospeso. Alle donne deve essere raccomandato di contattare immediatamente il proprio medico, qualora si presentino sintomi riferibili a tromboembolismo venoso (ad esempio arto inferiore gonfio e dolente, dolore toracico improvviso, dispnea).

Patologia cardiaca coronarica (*PCA*)

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Solo estrogeni: dati da studi randomizzati e controllati non hanno evidenziato un aumento del rischio di PCA in donne isterectomizzate in terapia con solo estrogeni.
Terapia di combinazione estrogeno-progestinico: il rischio relativo di PCA durante l'uso di una TOS di associazione estrogeno-progestinico è leggermente aumentato. Il rischio assoluto di PCA dipende fortemente dall'età. Il numero di casi aggiuntivi di PCA a causa dell'uso di estrogeni-progestinici è molto basso nelle donne sane vicino alla menopausa, ma aumenta al crescere dell'età.

Ictus
Lo studio clinico WHI trial ha mostrato un aumentato rischio di ictus ischemico in donne sane durante terapia combinata continua con estrogeni e medrossiprogesterone acetato (MPA). Nelle donne non trattate con TOS, si stima che il numero di casi di ictus che si possono verificare in un periodo di 5 anni sia di circa 3 per 1000 donne di 50-59 anni e 11 per 1000 donne di 60-69 anni. Si stima che per le donne che usano estrogeni e MPA per 5 anni, il numero di casi aggiuntivi sia compreso tra 0 e 3 (stima migliore = 1) per 1000 donne di 50-59 anni e tra 1 e 9 (stima migliore=4) per 1000 donne di 60-69 anni.
La terapia combinata estrogeno-progestinico e la terapia con soli estrogeni sono associate ad un aumento del rischio di ictus ischemico fino a 1,5 volte. Il rischio relativo non cambia con l'età o con la menopausa. Tuttavia, poiché il rischio di base di ictus è fortemente età-dipendente, il rischio complessivo di ictus nelle donne che fanno uso di TOS aumenta con l'età (vedere paragrafo 4.8).

Demenza
L'uso di una TOS non migliora le funzioni cognitive. Ci sono alcune evidenze di un aumento del rischio di probabile demenza nelle donne che iniziano la TOS dopo i 65 anni di età.

Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica e quindi è opportuno monitorare attentamente le donne affette da disfunzione renale o cardiaca. Le donne con insufficienza renale terminale dovrebbero essere strettamente osservate poiché è lecito attendersi un aumento delle concentrazioni circolanti dei principi attivi contenuti in ORTHO GYNEST.

Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere attentamente seguite durante tutto il periodo della terapia estrogenica o della TOS poiché, in questa condizione, sono stati riportati casi di forte incremento delle concentrazioni plasmatiche di trigliceridi e conseguente pancreatite a seguito di terapia estrogenica.

Gli estrogeni aumentano i livelli di TBG, la globulina legante gli ormoni tiroidei, con conseguente aumento dei livelli circolanti di ormoni tiroidei totali, misurato come iodio legato alle proteine (PBI), i livelli di T4 (mediante cromatografia su colonna o dosaggio radioimmunologico) o i livelli di T3 (mediante dosaggio radioimmunologico). La captazione su resina di T3 è ridotta: ciò riflette l'incremento della TBG. Le frazioni libere di T3 e T4 restano inalterate. Nel siero possono essere aumentate anche altre proteine di legame sieriche come la globulina legante i corticosteroidi (CBG), la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), inducendo un aumento dei livelli circolanti di corticosteroidi e ormoni sessuali , rispettivamente. Le concentrazioni degli ormoni liberi o biologicamente attivi sono inalterate. Altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (substrato dell' angiotensinogeno/renina, alfa-l-antitripsina, ceruloplasmina).

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Gli ovuli di ORTHO GYNEST non devono essere usati come contraccettivo.

Evitare il contatto tra i prodotti in lattice, come diaframmi o preservativi e ORTHO GYNEST poichè i costituenti di ORTHO GYNEST possono danneggiare il lattice.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Riduzione dei livelli di estrogeni

Il metabolismo degli estrogeni può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze note per il loro effetto di induzione degli enzimi che metabolizzano i farmaci, particolarmente il citocromo P 450, come i barbiturici, l'idantoina, la carbamazepina, il meprobamato, il bosentan, la rifampicina, la rifabutina ed alcuni inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (es. nevirapina ed efavirenz).
Il ritonavir e il nelfinavir nonostante siano noti come forti inibitori, mostrano al contrarioproprietà inducenti quando usati in concomitanza con gli ormoni steroidei.Anche il telaprevir, inibitore dell'HCV, ha mostrato di ridurre i livelli di estrogeni.
Il metabolismo può essere influenzato anche da preparati a base di erbe come l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), che induce, nel fegato, alcuni isoenzimi del citocromo P450 (es. CYP3A4) così come la glicoproteina P.
Un aumentato metabolismo di estrogeni può determinare effetti clinici ridotti e variazioni nel profilo dei sanguinamenti uterini.
Con la somministrazione vaginale si evita l'effetto di primo passaggio nel fegato, quindi l'estriolo assunto per via vaginale può essere influenzato in misura minore dagli induttori enzimatici rispetto agli ormoni assunti per via orale; tuttavia potrebbero verificarsi improvvisi sanguinamenti vaginali.

Effetti su altri medicinali

È dimostrato che i contraccettivi orali contenenti estrogeni causano una diminuzione significativa della concentrazione plasmatica della lamotrigina per induzione della glucuronidazione della lamotrigina. Ciò può ridurre il controllo delle crisi convulsive. Sebbene la possibile interazione tra terapia ormonale sostitutiva contenente estrogeni e lamotrigina non sia stata studiata, ci si aspetta che un'interazione simile esista. Tale interazione può portare ad un ridotto controllo delle crisi convulsive in donne che assumono entrambi i farmaci; pertanto, potrebbe rendersi necessario un aggiustamento di dosaggio della lamotrigina.

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza

ORTHO GYNEST è controindicato in gravidanza. In caso di gravidanza durante il trattamento con ORTHO GYNEST, il trattamento deve essere interrotto immediatamente. I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici disponibili indicano che l'esposizione accidentale del feto

Allattamento

ORTHO GYNEST è controindicato durante l'allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non vi sono informazioni sugli effetti di ORTHO GYNEST sulla capacità di guida e di utilizzare macchinari. Bisogna tenere in considerazione, quando si guida e si utilizzano macchinari, la possibilità di effetti indesiderati come vertigini (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati) che possono verificarsi in alcuni casi.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.8. **Effetti indesiderati**

La sicurezza di ORTHO GYNEST 3,5 mg ovuli è stata valutata in 128 donne che hanno partecipato a 2 studi clinici con ORTHO GYNEST ovuli. Sulla base dei dati di sicurezza provenienti da questi studi clinici, le reazioni avverse più comunemente segnalate (incidenza ≥ 2%) sono state (con % di incidenza): cefalea (2,3%), emorragia uterina (2,3%) e sensazione di bruciore vulvovaginale (2,3%).

Includendo le reazioni avverse sopra menzionate, la tabella seguente mostra le reazioni avverse segnalate con l'uso di ORTHO GYNEST ovuli negli studi clinici o nell'esperienza post-marketing. Le frequenze vengono riportate secondo la seguente classificazione convenzionale: molto comune (≥ 1/10), comune (da ≥ 1/100 a < 1/10), non comune (da ≥ 1/1.000 a < 1/100), rara (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000), molto rara (< 1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dai dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**		
	Frequenza		
	Comune (≥ 1/100, <1/10)	**Non comune** (≥ 1/1.000, <1/100)	**Non nota**
Infezioni ed infestazioni			Cistite
Disturbi psichiatrici			Depressione
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	
Patologie cardiache			Palpitazioni
Patologie gastrointestinali			Dolore addominale inferiore, Nausea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Fastidio agli arti, Dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie			Pollachiuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Emorragia uterina, Sensazione di bruciore vulvovaginale, Fastidio vulvovaginale, Prurito vulvovaginale	Perdite vaginali	Dolorabilità mammaria, Dolore mammario

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state segnalate in associazione con trattamenti estro-progestinici:

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Neoplasie benigne e maligne estrogeno-dipendenti es. carcinoma endometriale, carcinoma della mammella
- Tromboembolismo venoso
- Infarto del miocardio ed ictus
- Colecistopatie e adenoma epatico
- Peggioramento dell'epilessia
- Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma*, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare, orticaria, angioedema
- Probabile demenza.

Se si verifica uno di questi eventi, ORTHO GYNEST ovuli deve essere interrotto immediatamente.
*La sospensione immediata può non essere necessaria.

4.9. **Sovradosaggio**

Sintomi e segni

Sintomi da sovradosaggio di una terapia a base di estrogeni possono comprendere tensione o dolore mammario, nausea, sanguinamenti improvvisi, crampi addominali e/o gonfiore.

Trattamento

Interruzione della terapia ed istituzione di un'appropriata cura sintomatica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: estrogeni naturali e semisintetici non associati
ATC: G03CA04
Estriolo è un ormone naturale metabolita terminale del 17-β-estradiolo, indicato per i disturbi del climaterio. La cessazione della funzione ovarica induce, assieme alla diminuzione di estrogeni circolanti, fenomeni involutivi di atrofia a livello dell'epitelio del tratto urogenitale, che si accompagnano a una serie di fastidiosi disturbi quali prurito, bruciore, leucorrea, dispareunia.
Estriolo si lega ai recettori citoplasmatici per gli estrogeni formando un complesso che, una volta trasferito all'interno del nucleo e legatosi con la cromatina, innesca la sintesi di DNA, RNA e proteine promuovendo la crescita e la differenziazione tissutale dell'epitelio vulvo-vaginale e uretrale.
Estriolo è un cosiddetto estrogeno debole, perchè ha uno spiccato effetto stimolante sulla vagina, ma uno scarsissimo effetto sulla proliferazione dell'endometrio.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di cinetica in volontari sani hanno mostrato un notevole incremento dei livelli plasmatici di estriolo già 2 ore dopo l'applicazione dell'ovulo. Livelli elevati vengono mantenuti per oltre 24 ore, con un picco massimo di estriolo plasmatico non coniugato dopo 6 ore dalla somministrazione.
ORTHO GYNEST non si accumula nel sangue nemmeno dopo trattamento prolungato. Nonostante i livelli plasmatici di estriolo tornino ai livelli basali dopo 96 ore, l'evidenza clinica dimostra che l'effetto farmacologico permane anche con l'applicazione di un solo ovulo alla settimana (terapia di mantenimento).
I particolari eccipienti adoperati in ORTHO GYNEST consentono infatti una rapida liberazione del principio attivo dalla matrice dell'ovulo, la formazione di uno strato gelatinoso di deposito lungo le pareti della vagina e quindi un assorbimento di estriolo lento e protratto.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5.3. **Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi di tossicità acuta e cronica condotti con estriolo non hanno evidenziato l'insorgenza di effetti tossici di rilievo. La DL50 orale nel ratto risulta superiore a 2 g/Kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. **Elenco degli eccipienti**

Polisaccaride galattomannano; silice precipitata; miscela di gliceridi semisintetici solidi; stearil eptanoato/caprilato.

6.2 Incompatibilità

Evitare il contatto con prodotti in lattice, come diaframmi o preservativi e ORTHO GYNEST poichè i costituenti di ORTHO GYNEST possono danneggiare il lattice.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25 °C.
Tenere lontano dalla vista e dalla portata dei bambini

6.5 Natura e contenuto del contenitore

15 ovuli a rilascio prolungato.
Gli ovuli sono contenuti in strips di PVC/PE.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
20093 COLOGNO MONZESE (Milano)
Concessionario per la vendita in Italia:
SCHARPER SpA
via Manzoni 45, Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC N. 027781018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima Autorizzazione: 27 Aprile 1993
Rinnovo dell'Autorizzazione: 19 Maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).