

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ESTRIOL® Vajinal Krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 gram krem içinde 1 mg östriol bulunur.

Yardımcı maddeler:

Propilen glikol 20 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Vajinal Krem

Beyaz renkte krem.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Östrojen eksikliği nedeniyle oluşan semptomların tedavisinde kullanılmaktadır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Hekim tarafından başka şekilde önerilmedi ise aşağıdaki uygulama şekli tavsiye edilmektedir:

Uygulama aplikatörünün doldurulmuş hali 1 gram ESTRIOL®'e eşit ve bu da 1 mg östriol içerir.

Vajinal Kullanım

Östrojen eksikliğine bağlı sistemik ve genitoüriner semptomların varlığında ½ veya 1 aplikatör dolusu ESTRIOL® (0,5 mg veya 1 mg östriole karşılıktır) 3 hafta boyunca vajina içine uygulayın. Daha sonrasında tedavi 0,5 mg'lık devam dozuna geçilerek (½ aplikatöre karşılıktır) haftada iki kez uygulanır. Vajinal uygulama için daha yüksek dozlar önerilmemektedir.

Vajinal Cerrahi Uygulanacak Hastalarda Pre- ve Post- operatif Dönem Tedavisinde:

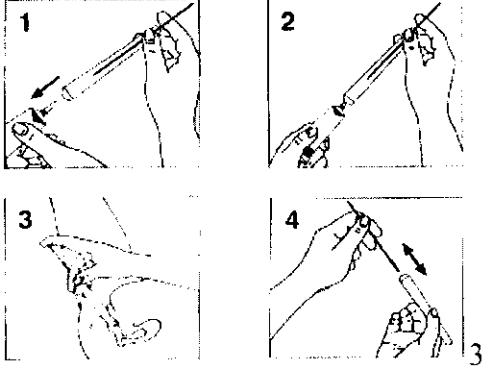
½ veya 1 aplikatör dolusu ESTRIOL® (0,5 mg veya 1 mg östriole karşılıktır) cerrahiden iki hafta önce başlamak üzere günlük olarak uygulanır. Cerrahi sonrasında ise 0,5 mg östriole (½ uygulayıcıya karşılıktır) haftada iki kez uygulanır.

Topikal Kullanım

Tedavinin ilk haftasında bir tam dolu aplikatör ilgili cilt alanına günde bir kez olacak şekilde uygulanır. Daha sonra haftada 2 veya 3 kez uygulamaya geçilir.

Uygulama şekli:

ESTRIOL®, östrojen eksikliğine bağlı bulguların bulunduğu yere uygun olarak haricen cilt üzerine veya vajina içinde kullanılmak üzere, yukarıda anlatıldığı şekilde iki yolla uygulanır.



Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/Karaciğer yetmezliğine ilişkin özel bir bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

ESTRIOL® çocuklarda kullanılmaz. Eğer çocuklarda kaza ile östriol içeren preparatlar kullanılırsa özel bir toksisite beklenmemektedir. Ancak bulantı görülebilir.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyon kullanımına ilişkin özel bir bilgi bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- ✓ Mevcut göğüs kanseri veya önceden göğüs kanseri öyküsünün bulunması veya şüphelenilmesinde,
- ✓ Bilinen ya da şüphelenilen östrojene hassas malign tümörlerde (örn. endometrium kanseri),
- ✓ Tedavi edilmemiş endometrium hiperplazisinde,
- ✓ Bilinmeyen orijinli bir genital kanama durumunda,
- ✓ Venöz tromboembolizm sırasında (örn. derin ven trombozu, pulmoner emboli),
- ✓ Ağır böbrek yetmezliğinde (dekompanse retansiyon),
- ✓ ESTRIOL®'e veya ilacın formülasyonunda bulunan herhangi bir içeriğe karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde,

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavi başlangıcında veya tekrar alımında hastanın ve ailesinin detaylı anamnezi alınmalıdır.

Hasta tedaviden önce ve ESTRIOL® ile tedavi sırasında düzenli aralıklarla (Uzun dönemli tedavilerde 6 aylık aralıklarla) genel ve jinekolojik olarak muayene edilmelidir. Bu, sürekli ve tekrarlayan vajinal kanamaları olan hastalar için özellikle geçerlidir. Hastalar tedavi sırasında hangi değişiklikleri, ör. beklenmeyen genital kanamalar veya memede değişiklik, doktorları ile paylaşması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Vajinal bir enfeksiyonun mevcudiyetinde, enfeksiyon ESTRİOL® tedavisi sırasında veya öncesinde tedavi edilmelidir.

Aplikatör tarif edildiği gibi dikkatle uygulanmalıdır. Eğer herhangi bir dozun alımı unutulursa, unutilan doz atlanmalı ve bir sonraki dozdan itibaren tedavi düzenli olarak devam etmelidir. Eğer ESTRİOL® haftada 2 veya 3 kez kullanılıyorsa, unutilan doz bir sonraki akşam alınmalıdır.

Aşağıdaki durumlardan veya hastalıklardan herhangi biri; görülen, daha önce görülmüş olan, hamilelik sırasında veya daha önceki hormon tedavileri sırasında kötüleşmiş hastalar düzenli olarak kontrol altında tutulmalıdır. Bu durum ayrıca aşağıda belirtilen durum veya hastalıkların ESTRİOL® ile yapılan tedavi sırasında ortaya çıkması veya kötüleşmesi için de geçerlidir:

- Hasta öyküsünde endometrium hiperplazisi
 - Leiomyoma (uterin fibroid),
 - Endometriozis,
 - Östrojene duyarlı tümörler için risk faktörleri, örn. meme kanseri için 1.derece kalıtım,
 - Müzmin trombofilik hastalıklar ve geçirilmiş idiyopatik venöz tromboembolizm (örn. derin ven trombozu, pulmoner emboli),
 - Migren ya da (şiddetli) baş ağrısı,
 - Sistemik lupus eritematozus,
 - Böbrek disfonksiyonu ve böbrek hastalığına bağlı sıvı retansiyonu,
- (Ayrıca 4.3 kontrendikasyonlarda görülebilir)
- Akut karaciğer hastalığı (örn. hepatik adenoma) ya da karaciğer fonksiyon testleri normale dönene kadar karaciğer hastalığı öyküsü,
 - Hipertansiyon,
 - Fibrokistik meme hastalığı.

Uzun dönemli östrojen tedavisi altında bulunan kadınlarda yılda bir kez progesteron testi yapılarak endometrial proliferasyonun derecesi saptanmalıdır. Genel olarak uzun dönemli östrojen kullanımı sırasında endometriumda proliferasyon ortaya çıkabilir. Bu nedenle östrojen kullanan post menapozal hastalarda endometrial karsinom riskinde artış ihtimali nedeniyle hastalar düzenli takip edilmelidir.

Seyrek olarak tedavi sırasında kanamalar görülebilir. Tedaviden birkaç ay sonra veya tedavi bitiminde ara kanama veya lekelenme şeklinde kanamalar olursa altta yatan sebepler bulunmalıdır. Malign bir dejenerasyon şüphesinin ortadan kaldırılması için endometriyum biyopsisi gerekli olabilir.

ESTRİOL®, içeriğinde bulunan Propilen glikol ciltte irritasyona neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ESTRİOL® ile tedavi sırasında kullanılan lateks kondomların dayanıklılığı ve dolayısıyla koruyucu etkinliği azalabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların tedavi süresince etkili doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilir.

ESTRIOL[®] ile tedavi sırasında kullanılan lateks kondomların dayanıklılığı ve dolayısıyla koruyucu etkinliği azalabilir.

Gebelik dönemi

ESTRIOL[®] ün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Estriol anne sütüne geçtiği için emzirme döneminde ESTRIOL[®] kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

ESTRIOL[®] üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Tüm ilaçlar gibi ESTRIOL[®] ün içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

İstenmeyen etkilerin çoğu tedavinin hemen başlarında ortaya çıkmakta olup östrojen kullanımına bağlıdır. Eğer bu yan etkiler artar, birkaç hafta ve daha uzun sürerse bir hekime danışılmalıdır.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

[Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerle tahmin edilemiyor)]

Vasküler hastahkları:

Yaygın olmayan: Kan basıncı yükselmesi

Gastrointestinal hastahkları:

Yaygın olmayan: Mide bulantısı ve gastrointestinal şikayetler (özellikle tedavinin başında)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastahkları:

Çok seyrek: Bacaklarda kramp ve "ağır bacak" hissi

Cinsel organ ve meme bezi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Memelerde hassasiyet, mastalji (özellikle tedavinin başında), lekelenme şeklinde kanamalar, vajinada sıcaklık hissi, kaşıntı, yanma ve kızarıklık ile birlikte tahriş, artmış vajinal akıntı (özellikle servikal hipersekresyon şeklinde)

Seyrek: Uterus kanamaları

Uzun dönemli kullanım sırasında endometriumda proliferatif büyüme ortaya çıkabilir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Yaygın olmayan: Geçici kilo artışı, ödem

Seyrek: Migren şeklinde baş ağrısı

Muköz membranlara uygulanması durumunda içerdiği Propilen glikole'e bağlı olarak ciltte irritasyona sebep olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Pediyatrik popülasyon:**

Eğer çocuklarda kaza ile estriol içeren preparatlar kullanılırsa özel bir toksisite beklenmemektedir. Ancak bulantı görülebilir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

a) Doz aşımının semptomları

Bulantı, kusma, meme hassasiyeti ve vajinal kanama doz aşımı belirtileri olabilir.

b) Doz aşımı tedavisi için önlemler

Semptomlar dozu azaltarak veya tedaviyi keserek azaltılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**5.1 Farmakodinamik özellikleri**

Farmakoterapötik grup: Doğal ve semisentetik östrojenler

ATC kodu: G03CA04

Etki mekanizması:

Bu madde doğal olarak ortaya çıkan bir östrojen hormonu olup insanlarda östradiol ve estron'un ana metabolitidir. Östradiolden daha az aktif olmasına rağmen genel olarak östrojenlerin etkisine ve benzer kullanım alanlarına sahiptir. Bu ilaç uzun yıllardır tıpta kullanılmakta ve bütün farmakopelerde yer almaktadır.

Östriolün terapötik etkinliği östrojen eksikliğinin eşlik ettiği vulvavajinal bozukluklar (kaşıntı, kuru vajina gibi), disperuni, atrofik kolpitis, vulvitis, östrojen eksikliğine bağlı akıntı, servisit, vajina stenozu, basınç ve dilatasyona bağlı vajinal portioda ülserler, jinekolojik operasyon öncesi ve sonrasında etkinliği gösterilmiş ve kabul görmüştür. Östriolün terapötik etkinliği değişik hastalıklar sırasında eş zamanlı tedavi olarak kullanımında da gösterilmiştir: vajinal enfeksiyonlar, alt üriner kanalda atrofik değişiklikler, atrofik üretrosistik, üriner inkontinans için ilave tedavi, klimakterik bozukluklar, östrojen eksikliğine bağlı cilt atrofisi, vajinal smear'de atrofik hücrelerin görülmesi.

Östrojenler doğal olarak ortaya çıkan hormonlar olup premenapozal kadınlarda ovaryumlarda yapılmaktadır. Östradiol ovaryumda yapılan en aktif östrojendir.

Estriol, östradiolün metaboliti olarak 10 kez daha az östrojenik etkiye sahiptir. Hamilelikte yüksek miktardaki östriol, östronun 16-hidroksilasyonu ile oluşur. Östrojenlerin genel etkisi dişi seks organlarının ve sekonder seks karakteristiklerinin gelişmesini sağlamaktır. Meme bezleri, uterus ve bazı aksesuar organların fonksiyonları, özellikle endometriumun proliferasyonu, desiduanın oluşumu, serviks ve vajinadaki siklik değişiklikler östrojen ile kontrol edilir. Östrojenler anterior pitüiter bezden gonadotropinlerin salınımını bir feed-back mekanizma ile kontrol eder. Hamileliğin ileri dönemlerinde spontan uterus aktivitesini de kontrol eder.

Östradiol, östron ve östriol olarak isimlendirilen östrojenler arasında karakteristikler farklılıklar vardır ve östriol ile tedavi durumunda bu farklılıkların bilinmesi yararlıdır. Östriolün akut ve kronik uygulamalarında farklı etkileri vardır. Örneğin, tek doz östriol, kısa süreli tamamen östrojenik etki (örneğin, uterin su tutulumu, erken protein sentezi gibi) göstermektedir. Proliferatif etkisine ilave olarak östriol dokularda kan akımını ve vaskularizasyonu da artırır. Serviks, vajina ve vulva üzerine seçici etki gösterirken endometrium üzerinde hafif etkileri vardır. Klinik çalışmalar, östriolün epitel proliferasyonunu stimüle ederek vajinal ve servikal atrofiyi geri çevirebildiğini göstermiştir. Ancak endometrium üzerinde benzer etkileri oluşmamıştır.

Östradiolün farmakokinetik etkisi hormon olarak, hücre nükleusunda östriol reseptör kompleksi halinde bağlanmasına bağlıdır. Östrojen etkisine hassas hücreler hücre sitozollerinde östrojen reseptörleri bulundurulur. Hücreye girdikten sonra östriol sitozolde reseptör ile birleşir ve bu kompleks asıl etki göstereceği yer olan hücre nükleusuna transfer olur. Bu kompleksin uterusu nakli, etki için gereklidir.

Bu etkilerin klinik sonucu olarak ESTRİOL® östrojen eksikliğine bağlı menapozal ve postmenapozal bozuklukların tedavisinde kullanılır. Hücre seviyesinde gerçekleşen bu etki, epitelyal proliferasyon üzerine faydalı etkiyi gerçekleştirirken hiperplaziye neden olmaz. Hücre nükleusunda kısa süreli etki olarak hücre metabolizmayı ve proliferasyonu aktive eder. Uzun dönemli etkisi sırasında belirgin proliferasyon durumunda östriol reseptör kompleksi hemen ayrılarak hücre nükleusundaki etkiyi hemen durdurur. Bu sonuçlar nedeniyle günlük dozun tek doz yerine bölünmüş dozlar halinde verilmesinin etkiyi artıracığı bildirilmiştir. Diğer taraftan vajinal doku uterusu daha fazla östriol reseptörü bulundurduğu için östriole karşı daha hassastır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Vajinal uygulamadan sonra ESTRİOL®, ün absorpsiyonu ve dağılımına ilişkin detaylı prelinik çalışmalar yoktur. Ancak klinik kullanımı sırasında dokümanede edilmiş çok sayıda çalışma ve yayın mevcuttur. ESTRİOL®, ün terapötik etkinliği kullanım yerinde etkin maddenin lokal olarak hazır bulunmasını sağlamasıdır. Sistemik resorpsiyon görüldüğü için aşağıdaki bilgiler verilmektedir:

Emilim

1 g ESTRİOL®, ün vajinal kullanımından sonra 1-3 saat içerisinde ortalama 600-700 pg/ml olacak şekilde maksimum östriol plazma konsantrasyonuna erişilir.

Dağılım

Östriol plazma %8 oranında serbest halde bulunur. %91 ise albümine, %1'i ise SBHG'ye bağlı haldedir.

Biyotransformasyon

Östriol karaciğer ve böbrekte anlamlı bir modifikasyona uğramadan konjugasyonla inaktive edilir. Karaciğerde metabolizasyonu sonucu çoğunlukla glukuronidlere ve sülfatlara dönüşür. Önemli metabolitleri östriol- 16 α -glukosiduronat, östriol-3- glukosiduronat, östriol-3-sülfat ve değişik poli konjugatlarıdır.

Eliminasyon

Östriol ana olarak böbreklerden ve az bir kısmı da safra suyu ile konjuge formları halinde itrah edilir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tıpta uzun süredir kullanılan bir preparat olarak yerleşmiş bir emniyet bilgisi bulunmaktadır ve tavsiye edilen bu endikasyonlarda vajinal ve lokal uygulama ile mevcut bilgilere göre mutajenik, teratojenik ve karsinojenik etkileri de içeren toksikolojik bir risk söz konusu değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Dekualinyum klorür

Parfüm yağı

Dokusat sodyum

Propilen glikol

Dimetikon 350

Gliseril monostearat

Orta zincirli trigliserid

Softisan 601

Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 60 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

35, 50 ve 100 gramlık alüminyum tüplerde, aplikatörü ve kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda kullanıma sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

“Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ASSOS İlaç, Kimya, Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.

ÜMRANIYE 34773, İSTANBUL

Tel: 216 612 9191

Faks: 216 612 9192

8. RUHSAT NUMARASI

112/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.07.2002

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-