

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

COLPOGYN 0,0125% crema vaginale
COLPOGYN 1 mg ovulo
COLPOGYN 0,5 mg ovulo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

100 G DI CREMA CONTENGONO:

Principio attivo: Estriolo 12,5 mg

Eccipienti con effetti noti: Glicole propilenico; acido benzoico.

OGNI OVULO DA 0,5 MG CONTIENE:

Principio attivo: Estriolo 0,5 mg

OGNI OVULO DA 1 MG CONTIENE:

Principio attivo: Estriolo 1 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema vaginale;
Crema bianca, lucida e soffice

Ovulo

Ovuli bianchi, con una superficie lucida liscia.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

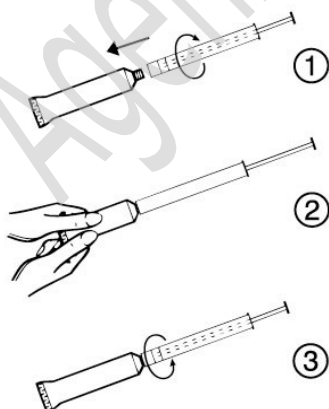
4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a livello vulvo-cervico-vaginale delle condizioni di carenza estrogenica (vaginiti, vulvo-vaginiti senili, prurito vulvare ecc.). Terapia pre- e post-operatoria in climaterio (interventi sulla vagina o per via vaginale). Profilassi delle escovaginiti erosive di incerta natura.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

un applicatore monouso (pari a 0,5 mg di estriolo) ovvero 1 ovulo da 0,5 mg o da 1 mg, una volta al giorno



Nella preparazione agli interventi si consiglia di iniziare la cura alcune settimane prima e di proseguire fino al 10° giorno precedente l'intervento.

Dopo colpoplastica in genere è sufficiente applicare la crema 1-3 volte alla settimana.

Modo di somministrazione

Applicare profondamente in vagina il contenuto dell'applicatore monouso ovvero 1 ovulo, una volta al giorno, preferibilmente la sera prima di coricarsi.

Crema vaginale



1.

Avvitare l'applicatore sul tubo al posto del tappo.

2.

Premere leggermente il tubo alla sua estremità inferiore per far penetrare la crema nell'applicatore. Se il pistone offre una certa resistenza, tirarlo delicatamente.

Salvo diversa indicazione, l'applicatore dovrà essere riempito completamente.

3.

Togliere l'applicatore dal tubo, che deve essere immediatamente richiuso col tappo.

4.

In posizione distesa, le ginocchia sollevate e allargate, introdurre delicatamente l'applicatore in vagina il più profondamente possibile.

Spingere completamente il pistone. Ritirare quindi l'applicatore senza toccare il pistone e gettarlo.

4.3 **Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Soggetti con comprovata e grave alterazione della funzionalità epatica.

Cancro mammario sospetto o accertato.

Carcinoma mammario, ad eccezione dei casi non suscettibili di intervento chirurgico o di terapia radiante in donne in post-menopausa da almeno cinque anni.

Manifestazioni vascolari trombotiche ed emboliche in atto o pregresse (tromboflebiti, trombosi retinica, coronarica, cerebrale, embolia polmonare, etc.).

Emorragie genitali anomale o di incerta natura.

Gravidanza accertata o presunta.

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

L'uso, specie se prolungato, di medicinali per uso topico può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione. In tal caso è necessario sospendere il trattamento ed iniziare una terapia idonea.

Prima di iniziare o riprendere la terapia ormonale, oltre ad eseguire una visita generale e ginecologica, deve essere valutata l'anamnesi personale e familiare della paziente, alla luce delle controindicazioni e delle avvertenze speciali e precauzioni per l'uso.

Durante il trattamento sono raccomandati controlli specialistici periodici la cui natura e frequenza va adattata alla paziente e vanno condotte ripetute visite del seno e/o mammografia in linea con i programmi di controllo consigliati per le donne sane, modificati secondo le necessità cliniche individuali.

Cancro della mammella

I dati in generale dimostrano un aumento del rischio di cancro della mammella in donne che seguono una TOS combinata di estro-progestinici o a base di solo estrogeno, dipendente dalla durata di assunzione della TOS.

Terapia combinata estro-progestinica

- La sperimentazione randomizzata controllata con placebo, (lo studio Women's Health Initiative (WHI), e una metanalisi di studi epidemiologici prospettici concordano nel riscontrare un aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne che assumono estro-progestinici combinati per la TOS, il quale diventa evidente dopo circa una media di 3 (1-4) anni (vedere paragrafo 4.8).

Terapia a base di soli estrogeni

Gli studi osservazionali hanno segnalato principalmente un leggero aumento del rischio di diagnosi di cancro della mammella, che è inferiore rispetto a quello riscontrato nelle donne che assumono associazioni di estrogeno-progestinico (vedere paragrafo 4.8).

I risultati derivanti da un'ampia metanalisi hanno dimostrato che, dopo l'interruzione del trattamento, il rischio aggiuntivo diminuirà con il tempo, e il tempo necessario per tornare al basale dipende dalla durata del precedente utilizzo della TOS. Qualora la TOS fosse stata assunta per un periodo superiore a 5 anni, il rischio può persistere per 10 anni o più a lungo

Nelle donne di età compresa tra i cinquanta e i settanta anni, che non usano TOS, viene diagnosticato il cancro mammario a circa quarantacinque soggetti ogni mille, con un aumento legato all'età. E' stato stimato che nelle donne che fanno uso di TOS, per almeno cinque anni, il numero di casi supplementari di diagnosi di cancro mammario sarà tra due e dodici per ogni mille soggetti, ciò in relazione all'età in cui le pazienti iniziano il trattamento e alla durata dello stesso.

E' importante che il medico discuta l'aumento di probabilità di diagnosi di cancro mammario con la paziente candidata a terapia ormonale a lungo termine, valutandolo in relazione ai suoi benefici.

Devono essere strettamente controllate le pazienti con storia familiare di neoplasie e quelle che soffrano o abbiano sofferto di ipertensione, grave depressione o delle patologie che seguono:

- colestasi ricorrente o prurito insistente durante la gravidanza;
- alterazioni della funzionalità epatica;
- insufficienza renale o cardiaca;
- noduli al seno o mastopatia fibrocistica;
- epilessia;
- asma;
- otospongiosi;
- diabete mellito;
- sclerosi multipla;
- lupus eritematoso sistemico.

In caso di concomitante infezione vaginale si consiglia l'uso di preparati specifici o di farmaci antiflogistici.

Il trattamento deve essere immediatamente sospeso alla comparsa di fenomeni tromboflebitici, emicrania o cefalea intensa, dispnea, afasia, turbe della coscienza o della motilità volontaria, alterazioni del visus, ittero, emorragie vaginali anomale.

Colpogyn *crema vaginale* contiene

- glicole propilenico: questo medicinale contiene 240 mg di propilene glicole per dose (4 g) equivalente a 240 mg/4 g;
- acido benzoico: questo medicinale contiene 8 mg di acido benzoico per dose (4 g) equivalente a 8 mg/4 g. L'acido benzoico può causare irritazione locale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state segnalate finora interazioni negative con altri farmaci di comune impiego nella terapia pertinente.

Effetto della TOS con estrogeni su altri medicinali

È stato dimostrato che i contraccettivi ormonali contenenti estrogeni riducono significativamente le concentrazioni plasmatiche di lamotrigina quando co-somministrati a causa dell'induzione della glucuronidazione della lamotrigina. Questo può ridurre il controllo delle crisi epilettiche. Sebbene la potenziale interazione tra la terapia ormonale sostitutiva e la lamotrigina non sia stata studiata, si prevede che esista un'interazione simile, che può portare a una riduzione del controllo delle crisi epilettiche tra le donne che assumono entrambi i medicinali contemporaneamente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso del medicinale è controindicato in gravidanza, accertata o presunta.

Allattamento

Poichè piccole dosi di estrogeno passano nel latte materno, i prodotti che li contengono debbono essere usati solo in caso di effettiva necessità durante l'allattamento.

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

Colpogyn non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza del verificarsi di reazioni avverse viene qui di seguito riportata secondo la classificazione seguente:

molto comune (>1/10), comune (>1/100, < 1/10); non comune (> 1/ 1.000, < 1/100); raro (>1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Con Colpogyn sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati

Classificazione sistemica degli organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema nervoso	Non nota	Cefalea, emicrania, vertigini, corea
Patologie vascolari	Non nota	Iperensione
Patologie gastrointestinali	Non nota	Nausea, vomito, dolore addominale
Patologie epatobiliari	Non nota	Ittero colestatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Eruzione allergica, prurito
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Metrorragia o perdite ematiche vaginali, candida vaginale, secrezione cervicale uterina modificata, endometriosi aggravata, mastodinia, aumento di volume della mammella o secrezione mammaria
Patologie congenite, familiari e genetiche	Non nota	Porfiria aggravata
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota	Edema
Esami diagnostici	Non nota	Peso aumentato

Rischio di cancro della mammella

L'aumento di rischio in donne sottoposte ad una terapia a base di solo estrogeno è inferiore a quello osservato in donne che utilizzano combinazioni di estro-progestinici.

Le stime del rischio assoluto sulla base dei risultati della più ampia sperimentazione randomizzata controllata con placebo (studio WHI) e della più ampia metanalisi di studi epidemiologici prospettici sono presentati di seguito.

La più ampia metanalisi di studi epidemiologici prospettici

Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea di 27 (kg/m²)

Età all'inizio della TOS (anni)	Incidenza su 1000 non utilizzatrici di TOS in un periodo di 5 anni (50-54 anni di età)*	Rapporto di rischio	Casi aggiuntivi su 1000 utilizzatrici di TOS in dopo 5 anni
			TOS a base di solo estrogeno

50	13,3	1,2	2,7
		Estro-progestinici combinati	
50	13,3	1,6	8,0

*Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)

Nota: poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.

Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 10 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)

Età all'inizio della TOS (anni)	Incidenza su 1000 non utilizzatrici di TOS in un periodo di 10 anni (50-59 anni di età) *	Rapporto di rischio	Casi aggiuntivi su 1000 utilizzatrici di TOS dopo 10 anni
		TOS a base di solo estrogeno	
50	26,6	1,3	7,1
		Estro-progestinici combinati	
50	26,6	1,8	20,8

*Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)

Nota: poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione al sito <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sebbene si tratti di una preparazione in crema vaginale od ovuli, quindi destinata ad essere impiegata localmente, l'assorbimento di estriolo comporta un'azione ormonale sistemica che, in caso di sovradosaggio, può manifestarsi con mastodinia, senso di tensione mammaria, eccessiva produzione di muco cervicale o metrorragia. In tal caso occorre ridurre opportunamente il dosaggio o distanziare le applicazioni.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, Estrogeni naturali o semisintetici non associati, Estriolo.

Codice ATC: G03CA04

L'estriolo è un ormone naturale femminile che si forma per conversione irreversibile dall'estrone e dall'estradiolo o per sintesi diretta dell'unità fetoplacentare durante la gravidanza. La sua caratteristica risiede nella breve permanenza nucleare (estrogeno a breve durata d'azione) che gli consente di stimolare l'attività citometabolica delle cellule bersaglio (effetto estrogenico a breve termine) ma non la loro mitosi riproduttiva. Estriolo, ha un legame selettivo con il recettore β degli estrogeni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione vaginale di 0.5 mg di estriolo, il profilo cinetico dell'estriolo libero è caratterizzato da un rapido assorbimento, con un picco pari a 90-200 pg/ml tra la seconda e la terza ora, seguito da un plateau di 6-8 ore in funzione della forma farmaceutica.

Dopo somministrazione per via vaginale di Colpogyn crema vaginale (0.0125 g estriolo/100 g) alla dose di 0.5 mg/die per 7 giorni, a 90 minuti la concentrazione ematica di picco era pari a $82,1 \pm 4,9$ pg/ml; al settimo giorno di trattamento dopo 30 minuti il picco medio era pari a $94,5 \pm 4,06$ pg/ml.

Dopo somministrazione di Colpogyn ovulo da 0,5 mg e 1 mg le Cmax di estriolo libero sono risultate, rispettivamente pari a $380,1 \pm 58,3$ e $396,6 \pm 48,9$ pg/ml, dopo 4 ore.

La biodisponibilità della crema è risultata essere del 70% inferiore rispetto a quella degli ovuli da 1 mg ma del 70% superiore rispetto a quella degli ovuli da 0.5 mg.

Distribuzione

Nel compartimento plasmatico l'estriolo si lega debolmente all'albumina e per nulla alla Sex Hormone Binding Globuline.

Biotrasformazione

L'estriolo è principalmente inattivato attraverso meccanismi di coniugazione, soprattutto con acido glucuronico.

Eliminazione

L'escrezione avviene, dopo glucuroconiugazione, per il 30% con la bile e per il resto attraverso il rene.

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza

Non sono disponibili dati di sicurezza dopo somministrazione vaginale. La somministrazione prolungata di estriolo in ratti per via sottocutanea determina effetti a livello ormonale, vaginale ed uterino caratteristici di prodotti dotati di attività estrogenica. Non sono stati osservati effetti rilevanti di tossicità sistemica anche a dosaggi elevati dopo somministrazione orale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Crema vaginale:

Poliossietilenglicole palmito-stearato; gliceridi oleici poliossietilenati; trigliceridi neutri saturi; glicole propilenico; sodio citrato; acido citrico monoidrato; acido benzoico; acqua depurata.

Ovulo

Polietilenglicole 400; gliceridi semisintetici solidi.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Crema vaginale: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Ovuli per uso vaginale: conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Crema vaginale: tubo in alluminio con tappo bianco in polipropilene, contenente 30 g di crema e 6 applicatori monouso in polipropilene: ogni applicatore eroga 4 g di crema.

Ovuli per uso vaginale: blister in PVC/PE, contenenti ognuno 5 ovuli, confezioni da 10 e 20 ovuli.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Angelini Pharma S.p.A.
Viale Amelia, 70 - 00181 ROMA

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Colpogyn crema vaginale 0,0125%, tubo da 30 g con 6 applicatori monouso - AIC n. 025851027
Colpogyn 0,5 mg ovulo, 20 ovuli – AIC n. 025851054
Colpogyn 0,5 mg ovulo, 10 ovuli – AIC n. 025851039
Colpogyn 1 mg ovulo, 20 ovuli – AIC n. 025851066
Colpogyn 1 mg ovulo, 10 ovuli – AIC n. 025851041

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:
1.10.1991 / 1.6.2010**

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: