

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ESTREVA 0,1% GEL.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di gel contiene 1,0325 mg di estradiolo emiidrato, che corrisponde a 1,0000 mg di estradiolo anidro. Ogni dose rilascia 0,5 g di gel, ovvero 0,5 mg di estradiolo (0,516 mg di estradiolo emiidrato).

Eccipienti: contiene glicole propilenico (6,0 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel

Gel traslucido e inodore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) in caso di sintomi da carenza di estrogeni nelle donne in postmenopausa.

L'esperienza nel trattamento di donne di età superiore a 65 anni è limitata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ESTREVA 0,1% GEL si presenta in flaconi con pompa dosatrice.

Quando si inizia un nuovo flacone può essere necessario caricare la pompa. La prima dose potrebbe non essere precisa, nel qual caso sarà necessario gettarla.

Ogni volta che si preme, la pompa eroga 0,5 g di gel, vale a dire 0,5 mg di estradiolo.

La dose media è 1,5 g di gel al giorno, vale a dire 3 dosi consecutive, per un periodo di 24-28 giorni.

La dose iniziale è 0,5 g di gel al giorno per un periodo di 24-28 giorni.

La dose iniziale può essere adeguata alle esigenze individuali.

La dose individuale può variare da 0,5 a 3 g di gel al giorno.

Per iniziare e proseguire il trattamento dei sintomi che compaiono dopo la menopausa, si deve utilizzare la dose minima efficace per la minore durata di tempo (vedere anche paragrafo 4.4).

Nelle donne con utero intatto l'assunzione di un progestinico per almeno 12-14 giorni per ciclo, è essenziale per aiutare a prevenire l'iperplasia endometriale indotta dall'estrogeno. Per informazioni più

dettagliate, si prega di fare riferimento al paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" - iperplasia endometriale).

Nelle donne che hanno subito isterectomia, a meno che non vi sia una precedente diagnosi di endometriosi, l'aggiunta di un progestinico non è raccomandata

Si possono usare due regimi terapeutici:

- 1) ciclico per 24-28 giorni, seguito da un periodo di 2-7 giorni di sospensione dalla terapia. Il progestinico deve essere somministrato almeno durante gli ultimi 12 giorni della terapia a base di estradiolo nelle donne che non hanno subito isterectomia. Nel periodo di sospensione della terapia si può verificare sanguinamento.
- 2) Continuo: senza periodo di sospensione del trattamento. Nelle donne che non hanno subito isterectomia il progestinico deve essere somministrato per almeno 12 giorni al mese. Quando il progestinico viene sospeso può verificarsi sanguinamento da sospensione.

Il regime terapeutico continuo, non ciclico, è raccomandato nei casi in cui si ripresentino evidenti sintomi di carenza di estrogeni durante il periodo di sospensione del trattamento.

La superficie di applicazione deve essere grande 2 volte la mano. La paziente applica il gel sulla pelle pulita, asciutta e intatta, preferibilmente dopo doccia essersi lavata, la mattina o la sera, sull'addome, le cosce, le braccia o le spalle. Il gel non deve essere applicato sul seno né sulle mucose. Evitare il contatto con gli occhi. Non è necessario frizionare la pelle con il gel, comunque si raccomanda di attendere 2 minuti prima di indossare indumenti.

Il gel non macchia gli abiti. Dopo l'applicazione, lavare le mani.

Se si dimentica di assumere una dose, potrebbe aumentare la probabilità di metrorragia da interruzione e spotting.

4.3 Controindicazioni

- Cancro della mammella accertato, pregresso o sospetto;
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti, accertati o sospetti (come il cancro endometriale);
- Sanguinamento genitale non diagnosticato;
- Iperplasia endometriale non trattata;
- Tromboembolismo venoso precedente o in corso (trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- Disturbi trombofilici noti (ad es., deficienza di Proteina C, Proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego");
- Malattia tromboembolica delle arterie in atto o recente (come l'angina, l'infarto miocardico);
- Malattia epatica acuta, o anamnesi positiva per malattia epatica, fino a che la funzionalità epatica sia tornata nella norma;
- Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- Porfiria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per il trattamento dei sintomi della postmenopausa, la TOS deve iniziare solo in caso di sintomi che incidono negativamente sulla qualità della vita. In ogni caso, è necessario effettuare un'attenta valutazione, almeno annuale, dei rischi e dei benefici e la TOS deve essere continuata solo fintanto che i benefici superino i rischi.

Le evidenze relative ai rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa prematura sono limitate. Tuttavia, dato il basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, per queste donne il rapporto benefici-rischi potrebbe essere più favorevole rispetto alle donne di età più avanzata.

Esame medico/controlli successivi

Prima di iniziare o riprendere la TOS, è necessario effettuare un'anamnesi completa personale e familiare della paziente. A questo scopo e per individuare controindicazioni e precauzioni avvertenze per l'utilizzo, è necessario effettuare una visita medica (che includa la zona pelvica e il seno). Durante la terapia, si raccomandano controlli medici periodici, adeguati per frequenza e natura alla singola paziente.

È necessario informare le donne su quali tipi di cambiamento del seno riferire al medico o all'infermiere (vedere paragrafo "Cancro della mammella" sotto riportato). È necessario effettuare degli esami, inclusi adeguati esami di imaging, come la mammografia, in accordo ai protocolli clinici di screening attualmente accettati, modificati in base alle esigenze cliniche individuali.

Condizioni che necessitano di supervisione

Se una delle seguenti condizioni si verifica o si è precedentemente verificata e/o si è aggravata durante la gravidanza o durante una precedente terapia a base di ormoni, la paziente deve essere attentamente monitorata. Si deve tenere conto del fatto che queste condizioni possono ripresentarsi o aggravarsi durante la terapia a base di ESTREVA 0,1% GEL, in particolare nel caso di:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosi
- Fattori di rischio per disturbi tromboembolici (vedere qui di seguito)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, come la familiarità di primo grado per il cancro della mammella
- Ipertensione
- Disordini epatici (come l'adenoma epatico)
- Diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare
- Colelitiasi
- Emicrania o (grave) cefalea
- Lupus eritematoso sistemico
- Anamnesi positiva per iperplasia endometriale (vedere qui di seguito)
- Epilessia
- Asma
- Otosclerosi.

Cause di immediata sospensione della terapia

La terapia deve esser interrotta nel caso in cui si riscontri una controindicazione e nelle seguenti situazioni:

- Ittero o deterioramento della funzione epatica
- Significativo aumento della pressione sanguigna
- Nuova insorgenza di cefalea simile a emicrania
- Gravidanza.

Iperplasia e carcinoma endometriale

- Nelle donne con utero intatto, il rischio di iperplasia e di carcinoma endometriale aumenta quando gli estrogeni vengono somministrati da soli per periodi prolungati. L'aumento del rischio di carcinoma endometriale segnalato tra le donne che assumono solo estrogeni è superiore da 2 a 12 volte rispetto alle donne che non li assumono, a seconda della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo "Effetti indesiderati"). Una volta interrotta la terapia, il rischio può restare elevato per almeno 10 anni.
- L'aggiunta di un progestinico somministrato ciclicamente per almeno 12 giorni ogni mese/ciclo di 28 giorni o la terapia combinata estrogeni-progestinici continua nelle donne non sottoposte a isterectomia previene il rischio aggiuntivo associato alla TOS a base di soli estrogeni.
- Per le dosi orali di estradiolo > 2 mg, estrogeni equini coniugati > 0.625 mg e cerotti > 50 mg/giorno la sicurezza endometriale dei progestinici aggiunti non è stata dimostrata.
- Metrorragia e spotting compaiono durante i primi mesi di trattamento. Se la metrorragia o spotting appaiono dopo qualche tempo dall'inizio della terapia, o continuano dopo la sospensione del trattamento, è necessario indagarne le cause, il che può includere l'esecuzione di una biopsia endometriale per escludere un tumore maligno dell'endometrio.

- La stimolazione non bilanciata di estrogeni può comportare trasformazioni premaligne o maligne di foci residui di endometriosi. Pertanto, nelle donne che hanno subito l'isterectomia a causa di endometriosi, è necessario prendere in considerazione l'aggiunta di progestinico alla terapia estrogenica sostitutiva se sono noti foci residui di endometriosi.

Cancro della mammella

Le evidenze complessive suggeriscono un aumentato rischio di cancro della mammella nelle donne che assumono la TOS combinata estrogeni-progestinici e, potenzialmente, anche in donne che assumono la TOS a base di soli estrogeni; il rischio dipende dalla durata della TOS.

Terapia combinata estrogeno-progestinica

- Lo studio randomizzato controllato con placebo, detto Women's Health Initiative (WHI), e gli studi epidemiologici sono concordi nel rilevare nelle donne che assumono la TOS combinata estrogeni-progestinici un aumento del rischio di cancro alla mammella, che si manifesta dopo circa 3 anni (vedere paragrafo "Effetti indesiderati").

Terapia a base di soli estrogeni

- Lo studio WHI non ha registrato alcun aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne sottoposte a isterectomia che assumono la TOS a base di soli estrogeni. Gli studi osservazionali hanno riportato per lo più un lieve aumento del rischio di diagnosi di cancro della mammella che è sostanzialmente inferiore a quello registrato nelle donne che assumono la TOS combinata estrogeni-progestinici (vedere paragrafo "Effetti indesiderati").

Il maggiore rischio si manifesta dopo qualche anno di utilizzo, ma torna al baseline entro qualche anno (al massimo cinque) dall'interruzione della terapia.

La TOS, specialmente nel regime combinato di estrogeni e progestinici, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che potrebbe incidere negativamente sul rilevamento radiologico del cancro della mammella.

Cancro delle ovaie

Il cancro delle ovaie è molto più raro del cancro alla mammella. L'assunzione della TOS a base di soli estrogeni per un periodo prolungato (almeno 5-10 anni) è stata associata a un lieve aumento del rischio di cancro delle ovaie (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Alcuni studi, tra cui WHI, suggeriscono che l'uso prolungato della TOS combinata può comportare un rischio simile o lievemente inferiore (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Tromboembolismo venoso

- La TOS è associata a un rischio da 1,3 a 3 volte maggiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ossia una trombosi venosa profonda o un'embolia polmonare. Il verificarsi di questo tipo di evento è più probabile nel primo anno di TOS rispetto agli anni successivi (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").
- I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV comprendono l'uso di estrogeni, l'età avanzata, gli interventi di chirurgia maggiore, lunghi periodi di immobilizzazione, l'obesità (IMC > 30 kg/m²), la gravidanza/il periodo post-partum, il lupus eritematoso sistemico e il cancro. Non vi è consenso circa il possibile ruolo delle vene varicose nella TEV.
- Come avviene per tutti i pazienti in fase post-operatoria, vanno adottate misure profilattiche per prevenire la TEV a seguito di un intervento chirurgico. Se si prevede un lungo periodo di immobilizzazione a seguito di un intervento di chirurgia elettiva, si raccomanda di sospendere

temporaneamente la TOS 4-6 settimane prima. Il trattamento non può essere ripreso finché la paziente non ha ripreso la completa mobilizzazione.

- Per le donne che assumono già una terapia anticoagulante cronica occorre valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio relativo all'uso della TOS.
- Se la TEV si sviluppa dopo aver iniziato la terapia, l'assunzione del medicinale deve essere sospesa. Si deve consigliare alle pazienti di contattare subito i propri medici se si accorgono di un potenziale sintomo di tromboembolismo (ad es., gonfiore a una gamba accompagnato da dolore, dolore improvviso al petto, dispnea).
- Le pazienti con una storia di TEV o stati trombofilici noti presentano un maggiore rischio di TEV e la TOS può aumentare tale rischio. Per questo motivo, la TOS è controindicata in queste pazienti.
- Alle donne che non hanno un'anamnesi personale di TEV ma hanno un familiare di primo grado che ha sviluppato una trombosi in giovane età, può essere proposto uno screening dopo un'attenta consulenza circa i suoi limiti (lo screening riesce a identificare solo una parte dei difetti trombofilici). In caso di identificazione di un difetto trombofilico associato alla trombosi nei familiari o di un difetto "grave" (ad es., deficienza di antitrombina, proteina S o proteina C o una combinazione di difetti), la TOS è controindicata.
- Malattia coronarica

Gli studi randomizzati controllati non hanno evidenziato alcuna protezione dall'infarto miocardico nelle donne con o senza malattia coronarica esistente che hanno assunto la TOS combinata estrogeni-progestinici o la TOS a base di soli estrogeni.

Terapia combinata estrogeno-progestinica

Il rischio relativo di malattia coronarica durante l'assunzione della TOS combinata estrogeni-progestinici è lievemente aumentato. Poiché il rischio basale assoluto di sviluppare una malattia coronarica dipende fortemente dall'età, il numero di casi aggiuntivi di malattia coronarica dovuti all'uso dell'associazione di estrogeni e progestinici è molto basso nelle donne sane prossime alla menopausa, ma aumenterà in età più avanzata.

Terapia a base di soli estrogeni

I dati di studi controllati randomizzati non hanno rilevato un aumento del rischio di coronaropatia nelle donne sottoposte a isterectomia che assumono la terapia a base di soli estrogeni.

Ictus ischemico

- La terapia combinata con estrogeni-progestinici e la terapia a base di soli estrogeni sono associate a un aumento del rischio di ictus ischemico fino a una volta e mezza superiore. Il rischio relativo non cambia in base all'età o al tempo intercorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio basale di ictus dipende fortemente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che assumono la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Altre condizioni

- Gli estrogeni possono provocare ritenzione di liquidi, pertanto le pazienti con disfunzioni cardiache o renali devono essere attentamente monitorate.
- Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite attentamente durante la terapia sostitutiva estrogenica o la terapia sostitutiva ormonale, poiché in questa condizione sono stati segnalati rari casi di considerevole aumento dei trigliceridi plasmatici che evolve in pancreatite.

- Gli estrogeni aumentano la globulina legante la tiroxina (TBG) () provocando un aumento degli ormoni tiroidei totali in circolazione, misurati dallo iodio legato alle proteine (PBI), dai livelli di T4 (misurato con colonna o dosaggio radioimmunologico) o dai livelli di T3 (misurato con dosaggio radioimmunologico). Il T3 captato su resina è diminuito, come conseguenza dell'aumento di TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 liberi sono inalterate. Altre proteine leganti possono aumentare nel siero, come la globulina legante i corticosteroidi (CBG), la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), provocando l'aumento, rispettivamente, dei corticosteroidi e degli steroidi sessuali in circolo. Le concentrazioni di ormoni liberi o biologicamente attivi sono invariate. Altre proteine del plasma possono aumentare (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).
- L'uso della TOS non migliora la funzione cognitiva. Vi sono alcune evidenze dell'aumento del rischio di possibile demenza nelle donne che iniziano ad assumere la TOS continua combinata o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni di età.

Potenziale trasferimento di estradiolo

Se non si adottano precauzioni, il gel di estradiolo può essere trasferito ad altre persone tramite un contatto cutaneo ravvicinato.

Per questo motivo, si raccomanda di osservare le seguenti precauzioni:

- per la paziente:
 - lavarsi le mani con il sapone dopo aver applicato il gel;
 - coprire l'area di applicazione con gli indumenti una volta che il gel si è asciugato;
 - fare la doccia prima di ogni situazione che preveda questo tipo di contatto.
- per le persone non trattate con ESTREVA 0,1% gel:
 - in caso di contatto con un'area di applicazione che non è stata lavata o coperta dagli indumenti, lavare l'area della pelle su cui potrebbe essere stato trasferito l'estradiolo con acqua e sapone.

Eccipienti con azione o effetto noti

- La presenza di glicole propilenico può comportare irritazioni cutanee.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Il metabolismo degli estrogeni può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze note per il loro effetto di indurre enzimi che metabolizzano i farmaci, particolarmente il citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (ad es. il fenobarbital, la fenitoina, la carbamazepina) e gli antiinfettivi (ad es. la rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Il ritonavir e il nelfinavir, benché noti come forti inibitori, mostrano, al contrario, proprietà di induzione, se assunti in concomitanza con ormoni steroidei.

Preparati a base di erbe contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum Perforatum*) possono indurre il metabolismo degli estrogeni.

Con la somministrazione transdermica di estrogeni, si evita l'effetto di primo passaggio epatico e, quindi, gli estrogeni somministrati per via trasdermica sarebbero meno influenzati dagli enzimi induttori rispetto agli ormoni somministrati per via orale.

Clinicamente, un aumento nel metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può comportare una diminuzione dell'effetto e delle variazioni del profilo di sanguinamento uterino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ESTREVA 0,1% GEL non è indicato durante la gravidanza. Se si verifica una gravidanza durante il periodo di trattamento con ESTREVA 0,1% GEL è necessario sospendere immediatamente la terapia. I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici relativi all'esposizione accidentale del feto agli estrogeni non indicano effetti teratogeni né fetotossici.

Allattamento

ESTREVA 0,1% GEL non è indicato durante l'allattamento.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati gravi associati all'uso di terapia ormonale sostitutiva sono menzionati anche nel paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego".

Tabella delle reazioni avverse

La tabella che segue riporta gli effetti indesiderati come riportato nelle utilizzatrici di terapia ormonale sostitutiva (HRT) per classificazione sistemica organica MedDRA (MedDRA SOC).

Classificazione per sistemi e organi	Comuni (≥1/100; <1/10)	Non comuni (≥1/1000; <1/100)	Rari (≥ 1/10,000;<1/1000)
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		Reazioni di ipersensibilità	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Aumento di peso o diminuzione di peso		
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Umore depresso	Ansia, diminuzione della libido o aumento della libido
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea	Capogiri	Emicrania
<i>Patologie dell'occhio</i>		Disturbi della vista	Intolleranza alle lenti a contatto
<i>Patologie cardiache</i>		Palpitazioni	
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Dolore addominale, nausea	Dispepsia	Gonfiore, vomito
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Reazioni cutanee, pruriti	Eritema nodoso, orticaria	Irsutismo, acne
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			Crampi muscolari
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della</i>	Sanguinamento uterino/vaginale incluso spotting	Dolore al seno, tensione mammaria	Dismenorrea, perdite vaginali, sindrome premenstruale-

<i>mammella</i>			ingrandimento del seno
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	--	Edema	Fatica

Il termine MedDRA più adatto è usato per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate

Rischio di cancro della mammella

- Nelle donne che assumono la terapia combinata estrogeni-progestinici per oltre 5 anni è stato riportato un rischio di diagnosi di cancro della mammella fino a due volte superiore.
- Ogni aumento del rischio tra le donne che assumono la terapia a base di soli estrogeni è sostanzialmente inferiore a quello osservato in chi assume la combinazione di estrogeni e progestinici.
- Il livello di rischio dipende dalla durata e dall'uso (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").
- Di seguito sono illustrati i risultati del maggiore studio randomizzato controllato con placebo (lo studio WHI) e del maggiore studio epidemiologico (MWS).

Studio Million Women Study – Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Casi aggiuntivi ogni 1000 non utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni*	Rischio relativo#	Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (IC 95%)
TOS a base di soli estrogeni			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Combinazione di estrogeni e progestinici			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

* Tratto da tassi di incidenza sui dati di riferimento nei paesi sviluppati.
Rischio relativo complessivo. Il rischio relativo non è costante, ma aumenta all'aumentare della durata della terapia.
Nota: poiché l'incidenza di base del cancro alla mammella è diversa nei paesi della UE, anche il numero di casi aggiuntivi di cancro alla mammella varierà proporzionalmente.

Studi US WHI – Rischio aggiuntivo di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Incidenza ogni 1000 donne del braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo e IC 95%	Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (IC 95%)
Solo estrogeni CEE			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*3
Combinazione di estrogeni e progestinici CEE+MPA§			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* Studio WHI in donne senza utero, che non ha mostrato un aumento di cancro al seno.
§Quando l'analisi è stata limitata alle donne che non avevano assunto la TOS prima dello studio, non è emerso un aumento del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio era superiore rispetto alle non utilizzatrici.

Rischio di carcinoma endometriale

Donne in postmenopausa con utero integro

Il rischio di carcinoma endometriale è di circa 5 casi ogni 1000 donne con utero che non assumono la TOS.

Nelle donne con utero, l'uso della TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato in quanto aumenta il rischio di carcinoma endometriale (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

A seconda della durata dell'uso della terapia a base di soli estrogeni, l'aumento del rischio di carcinoma endometriale negli studi epidemiologici variava tra 5 e 55 casi aggiuntivi diagnosticati ogni 1000 donne di età compresa tra 50 e 65 anni.

Aggiungendo un progestinico alla terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni ogni ciclo si può prevenire questo aumento di rischio. Nello studio MWS, l'uso per 5 anni della TOS combinata (sequenziale o continua) non ha aumentato il rischio di carcinoma endometriale (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Rischio di cancro delle ovaie

L'utilizzo per periodi prolungati della TOS a base di soli estrogeni e della TOS combinata estrogeni-progestinici è stato associato a un lieve aumento del rischio di cancro delle ovaie. Nello studio MWS, 5 anni di TOS hanno determinato 1 caso aggiuntivo ogni 2500 utilizzatrici.

Rischio di tromboembolismo venoso

La TOS è associata a un rischio relativo 1,3 a 3 volte superiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ossia una trombosi venosa profonda o un'embolia polmonare. Il verificarsi di questo tipo di evento è più probabile nel primo anno di TOS (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”). Di seguito sono illustrati i risultati degli studi WHI.

Studi WHI – Rischio aggiuntivo di TEV dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Incidenza ogni 1000 donne del braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo e IC 95%	Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS
Solo estrogeni per via orale*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Combinazione di estrogeni e progestinici per via orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Studio in donne senza utero.

Rischio di malattia coronarica

- Il rischio di malattia coronarica aumenta lievemente nelle utilizzatrici della TOS combinata estrogeni-progestinici di età superiore a 60 anni (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

Rischio di ictus ischemico

- La terapia a base di soli estrogeni e la terapia combinata con estrogeni-progestinici sono associate a un rischio relativo di ictus ischemico fino a una volta e mezza superiore. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'assunzione della TOS.
- Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata della terapia, tuttavia, poiché il rischio basale dipende fortemente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che assumono la TOS aumenta con l'età, vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”.

Studi WHI combinati – Rischio aggiuntivo di ictus ischemico* dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Incidenza ogni 1000 donne del braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo e IC 95%	Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni
50-59	8	1,3 (1,1 1,6)	3 (1-5)

* Non è stata fatta distinzione tra ictus ischemico ed emorragico.

Sono state riscontrate altre reazioni avverse legate alla terapia a base di estrogeni/progestinici:

- Malattie della cistifellea.
- Disordini cutanei e sottocutanei: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare.
- Probabile demenza oltre i 65 anni di età (vedere paragrafo “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

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 all’indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Studi di tossicità acuta non indicano un rischio di effetti avversi acuti in caso di assunzione accidentale di un multiplo della dose terapeutica giornaliera.

Il sovradosaggio è improbabile con applicazione transdermica. Nausea, vomito ed emorragia da sospensione possono verificarsi in alcune donne. Non esiste un antidoto specifico ed il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: G03CA03
ESTROGENI (sistema genitourinario e ormoni sessuali)
Estrogeni naturali per via transdermica.

Il principio attivo, il 17- β -estradiolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all’estradiolo endogeno umano. Compensa la carenza di produzione di estrogeni nelle donne in menopausa e allevia i sintomi menopausali.

Informazioni dagli studi clinici:

Il sollievo dei sintomi menopausali è stato raggiunto nelle prime settimane di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio farmacocinetico, l’applicazione di una sola dose di 1,5 g di ESTREVA 0,1% GEL (ovvero 1,5 mg) su una superficie addominale di 400 cm² di pelle è seguita da un progressivo aumento dell’estradiolemia che raggiunge il picco medio di 40 pg/ml dopo una singola somministrazione. Con la somministrazione ripetuta della stessa dose sulla stessa area, lo stato stazionario dell’ormone nel sangue

viene raggiunto in 4 giorni. I livelli medi a 24 ore dall'ultima applicazione sono dell'ordine di 40 pg/ml, e il picco medio al 22° giorno è di 70 pg/ml.

La somministrazione ripetuta di 3 g di ESTREVA 0,1% GEL comporta un raddoppio dell'area sotto la curva osservata con 1,5 g di gel.

La biodisponibilità di estradiolo assunto per via transdermica dipende dall'area di applicazione e varia da un soggetto all'altro, per cui si rende necessario l'adattamento della dose a ogni singolo caso in funzione della sintomatologia clinica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta degli estrogeni è bassa. A causa delle marcate differenze tra le specie animali e tra gli animali e l'uomo, i risultati preclinici hanno un valore predittivo limitato relativamente all'impiego degli estrogeni nella specie umana. In esperimenti condotti su animali, l'estradiolo ha mostrato un effetto embrio-letale già a dosi relativamente basse; sono state osservate malformazioni del tratto urogenitale e femminilizzazione di feti maschi. Dati preclinici di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, di genotossicità e potenziale carcinogenicità hanno rilevato effetti estrogenici correlati con l'attività farmacologica della molecola. Il prodotto finito è lievemente irritante per la pelle, un irritante per gli occhi, mostra una buona tollerabilità con somministrazioni topiche ripetute e non è sensibilizzante.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo al 96%, acqua depurata, glicole propilenico, dietilenglicole monoetiletere (TRANSCUTOL®), carbomer (CARBOPOL® 1382), trolamina, disodio edetato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone bianco in polietilene ad alta densità, contenente 50 g di gel, con una pompa dosatrice.

Confezioni da uno o tre flaconi da 50 g.

La pompa eroga 0,5 g di gel che corrispondono a 0,5 mg di estradiolo.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 – 20154 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 flacone da 50 g	AIC n. 038008013
3 flaconi da 50 g	AIC n. 038008025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: S.O. n. 122 alla GU n. 112 del 16 maggio 2011
Rinnovo con validità illimitata: S.O. n. 224 alla GU n. 250 del 26 ottobre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco