

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sandrena® 0,5 mg gel

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Estradiolo emidrato corrispondente a 0,5 mg di estradiolo per contenitore monodose. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere Paragrafo 6.1

Eccipiente con effetti noti:  
Glicole propilenico

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Gel, contenitore monodose. Gel liscio e opalescente.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) per i sintomi da carenza estrogenica nelle donne in post-menopausa.

L'esperienza di trattamento nelle donne di età superiore ai 65 anni è limitata.

#### **4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

##### Posologia

Sandrena è un gel per uso transdermico. Sandrena può essere usato per trattamenti continui o ciclici.

Il dosaggio iniziale è, di norma, 1,0 mg di estradiolo (1,0 g di gel) al giorno, ma la scelta del dosaggio iniziale può essere basata sulla gravità dei sintomi delle pazienti. A seconda della risposta clinica, il dosaggio può essere adattato individualmente dopo 2 o 3 cicli da 0,5 g a 1,5 g al giorno, corrispondenti a 0,5 mg - 1,5 mg al giorno di estradiolo. Per iniziare e continuare il trattamento dei sintomi postmenopausa, deve essere impiegata la dose minima efficace per il minor tempo possibile (vedere anche Paragrafo 4.4).

Nelle pazienti non isterectomizzate si raccomanda di associare Sandrena ad un progestinico appropriato per dosaggio e durata di trattamento, almeno per 12-14 giorni consecutivi al mese/ciclo di 28 giorni, per contrastare l'iperplasia endometriale stimolata dagli estrogeni. A meno che non ci sia una precedente diagnosi di endometriosi, l'uso di un progestinico nelle donne isterectomizzate non è raccomandato.

Nelle donne che non sono in trattamento con una terapia ormonale sostitutiva (TOS) o nelle donne che provengono da un trattamento con TOS combinata continua, il trattamento con Sandrena può essere iniziato in qualunque giorno. Nelle donne in precedente regime di TOS continuo sequenziale, il trattamento con Sandrena deve iniziare il giorno successivo al completamento del precedente regime.

Nel caso la paziente dimentichi di applicare una dose, questa deve essere applicata appena possibile se non sono trascorse più di 12 ore dall'ultima applicazione. Se sono trascorse più di 12 ore, la dose dimenticata non va più applicata e si continua il trattamento come di consueto. Dimenticare una dose può aumentare la probabilità di emorragia da sospensione e di spotting.

Non ci sono indicazioni relative all'uso di Sandrena nei bambini.

#### Modo di somministrazione

Applicare sulla pelle asciutta e pulita.

La dose di Sandrena viene applicata una volta al giorno sulla cute della parte bassa del busto oppure sulla coscia destra o sinistra, a giorni alterni. La superficie di applicazione deve corrispondere ad 1-2 volte le dimensioni della mano. Sandrena non deve essere applicato sul seno, sul viso o sulla cute irritata. Dopo l'applicazione, si deve fare asciugare il gel per pochi minuti e non si deve lavare per un'ora il sito di applicazione. Evitare il contatto del gel con gli occhi. Lavare le mani dopo l'applicazione.

### **4.3 CONTROINDICAZIONI**

- Carcinoma mammario accertato, sospetto o pregresso
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti accertati o sospetti (p. es. carcinoma endometriale)
- Emorragie genitali non diagnosticate
- Iperplasia endometriale non trattata
- Tromboembolia venosa in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) o pregressa
- Malattie trombofiliche accertate (per es. carenza di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4)
- Malattia tromboembolica arteriosa in atto o recente (p. es. angina, infarto del miocardio)
- Malattia epatica acuta o esiti di malattia epatica fino a quando i test di funzionalità epatica non siano tornati alla normalità
- Ipersensibilità nota alla sostanza attiva o a qualunque eccipiente elencato nel paragrafo 6.1
- Porfiria

### **4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI DI IMPIEGO**

Per il trattamento dei sintomi della postmenopausa, la TOS deve essere iniziata solo nel caso in cui i sintomi influenzano sfavorevolmente la qualità della vita. In ogni caso, un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici deve essere effettuata almeno annualmente e la TOS deve essere continuata solo fino a quando il beneficio ottenuto è superiore al rischio.

I dati riguardanti il rischio associato alla TOS nel trattamento della menopausa precoce sono limitati. Tuttavia, in considerazione del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto rischio/beneficio per queste donne può rivelarsi più favorevole rispetto alle donne più anziane.

#### Esame medico e follow-up

Prima di iniziare o reintrodurre una terapia ormonale sostitutiva (TOS), è necessario raccogliere un'accurata anamnesi medica personale e familiare della paziente. Deve inoltre essere eseguito un esame generale (incluso l'esame pelvico e del seno),

guidato dall'anamnesi, dalle controindicazioni e dalle avvertenze per l'uso. Durante il trattamento si raccomandano controlli periodici, la cui frequenza e natura devono essere adattati a ciascuna donna. Alle donne deve essere consigliato di riferire al proprio medico o infermiere ogni cambiamento nel loro seno (vedere di seguito "Tumore al seno").

Devono essere eseguiti esami di controllo incluso l'utilizzo di appropriata diagnostica per immagini, per es. la mammografia in accordo alle pratiche di screening correntemente accettate, adattate secondo le necessità cliniche individuali.

#### Condizioni che necessitano di supervisione medica

Se una delle seguenti condizioni è presente, si è verificata in precedenza e/o si è aggravata durante la gravidanza o un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere strettamente controllata. Deve essere preso in considerazione che tali condizioni possono riverificarsi o aggravarsi durante il trattamento con Sandrena. In particolare:

- Leiomioma (fibroidi uterini) o endometriosi
- Fattori di rischio per disturbi tromboembolici (vedere sotto)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, per es. ereditarietà di 1° grado per cancro mammario
- Ipertensione
- Disturbi epatici (per es. adenoma epatico)
- Diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare
- Colelitiasi
- Emicrania o (grave) mal di testa
- *Lupus eritematoso* sistemico
- Storia di iperplasia endometriale (vedere sotto)
- Epilessia
- Asma
- Otosclerosi
- Angioedema ereditario

#### Indicazioni per un'immediata sospensione del trattamento

Il trattamento deve essere sospeso nel caso venga evidenziata una controindicazione e nei seguenti casi:

- Ittero o deterioramento della funzione epatica;
- Aumento significativo della pressione arteriosa;
- Insorgenza di cefalea di tipo emicranico;
- Gravidanza.

#### Iperplasia endometriale e carcinoma

- Nelle donne con utero intatto, il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale aumenta in seguito alla somministrazione di soli estrogeni per periodi prolungati. L'aumento del rischio di cancro endometriale riportato nelle donne che fanno uso di soli estrogeni è di 2-12 volte maggiore rispetto a quello nelle donne che non ne fanno uso, ed è dipendente 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 eseguita ciclicamente per almeno 12 giorni al mese/ciclo di 28 giorni o una terapia associata estroprogestinica continuativa in

donne non isterectomizzate previene l'aumento del rischio associato alla TOS con soli estrogeni.

- Sanguinamenti da sospensione e spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se tali episodi compaiono dopo qualche tempo dall'inizio della terapia, o continuano dopo la sospensione del trattamento, le cause di tali fenomeni devono essere investigate, anche mediante biopsia endometriale per escludere un tumore maligno dell'endometrio.
- Una stimolazione estrogenica non bilanciata può portare alla trasformazione premaligna o maligna di foci residui di endometriosi. Pertanto, l'aggiunta di progestinici alla TOS con soli estrogeni deve essere considerata nelle donne sottoposte ad isterectomia per endometriosi, specialmente in caso di endometriosi residua.

### Tumore al seno

I dati globali disponibili evidenziano un aumentato rischio di tumore mammario in donne che hanno assunto una TOS a base di combinazioni estroprogestiniche e anche in quelle che hanno assunto soli estrogeni, questo dipende dalla durata dell'assunzione di TOS.

### Terapia a base di combinazioni estroprogestiniche:

- Lo studio clinico randomizzato e controllato con placebo "Women's Health Initiative" (WHI) e gli studi epidemiologici sono concordi nell'individuare un aumento del rischio di tumore mammario nelle donne che hanno assunto una TOS a base di combinazioni estroprogestiniche che si manifesta dopo circa 3 anni (vedere paragrafo 4.8).

### Terapia a base di soli estrogeni:

- Lo studio WHI non ha evidenziato un aumento del rischio di tumore mammario in donne che avevano subito isterectomia trattate con TOS a base di soli estrogeni. Studi osservazionali hanno per la maggior parte riportato un piccolo aumento del rischio di diagnosi di tumore al seno che è sostanzialmente inferiore a quello rilevato nelle donne trattate con associazioni estroprogestiniche (vedere paragrafo 4.8).

L'aumento del rischio si manifesta entro pochi anni dall'inizio della terapia ma ritorna alla situazione basale dopo un numero limitato di anni (al massimo cinque) dalla sospensione del trattamento.

La TOS, in particolare quella combinata estroprogestinica, aumenta la densità delle immagini mammografiche che può influenzare negativamente l'individuazione radiologica del tumore del seno.

### Tumore ovarico

L'insorgenza di tumore ovarico è molto più rara del tumore mammario. L'utilizzo a lungo termine (almeno 5-10 anni) di TOS con soli estrogeni è stato associato ad un leggero aumento del rischio di tumore ovarico (vedere paragrafo 4.8).

Alcuni studi, compreso lo studio WHI, suggeriscono che l'uso prolungato di TOS con prodotti combinati può comportare un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

### Tromboembolismo venoso

- La TOS è associata ad un rischio 1,3-3 volte maggiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), cioè trombosi venosa profonda od embolia polmonare. Il verificarsi di tali eventi è più probabile nel primo anno di TOS che successivamente (vedere paragrafo 4.8).
- I pazienti con una storia di TEV o con stati trombofilici accertati hanno un rischio maggiore di sviluppare TEV, e la TOS può ulteriormente aggravare tale rischio. La TOS è quindi controindicata in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).
- I fattori di rischio per TEV generalmente riconosciuti includono: uso di estrogeni, età avanzata, chirurgia maggiore, immobilizzazione prolungata, obesità (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), gravidanza/periodo post-parto, *lupus eritematoso* sistemico (LES) e tumore. Non vi è consenso unanime sul possibile ruolo delle vene varicose nel TEV. Come avviene per tutti i pazienti operati, si devono prendere in considerazione misure profilattiche adeguate per prevenire l'insorgenza di TEV post-operatorio. Qualora sia prevista immobilizzazione prolungata a seguito di interventi di chirurgia elettiva, si raccomanda di sospendere temporaneamente la TOS 4 o 6 settimane prima dell'intervento. Il trattamento non deve essere ripreso prima della completa mobilizzazione della donna.
- Alle donne senza anamnesi personale di TEV ma con un parente di primo grado con storia di trombosi in giovane età può essere proposto uno screening non senza prima averne discusso i limiti (solo una percentuale di problemi trombofilici viene identificata tramite screening). Nel caso in cui venga identificato un difetto trombofilico che evidenzia una predisposizione alla trombosi nei membri familiari, o se il difetto osservato è "grave" (per es. carenza di antitrombina, proteina S o proteina C o una combinazione di difetti), l'uso di TOS è controindicato.
- Le donne già in trattamento cronico con anticoagulanti richiedono una valutazione accurata del rapporto rischio/beneficio della TOS.
- Se dovesse manifestarsi tromboembolia venosa dopo l'inizio della terapia, il farmaco deve essere sospeso. Le pazienti devono essere avvisate di contattare il proprio medico immediatamente quando si accorgono di un sintomo potenziale di tromboembolia (p. es. gonfiore doloroso di una gamba, improvviso dolore al torace, dispnea).

#### Coronaropatia (CAD)

Gli studi clinici randomizzati e controllati non evidenziano una protezione contro l'infarto miocardico in donne con o senza CAD trattate con TOS a base di estrogeni+progesterone combinati o di soli estrogeni.

#### Terapia a base di combinazioni estrogeno-progestiniche

Il rischio relativo di CAD durante l'assunzione di TOS a base di estrogeni+progesterone risulta leggermente aumentato. Poiché il rischio assoluto basale di CAD è fortemente dipendente dall'età, il numero aggiuntivo di casi di CAD dovuto alla terapia estrogeno-progestinica è molto basso nelle donne sane vicine alla menopausa, ma è destinato ad aumentare con l'avanzare dell'età.

#### Terapia a base di soli estrogeni

Gli studi clinici randomizzati e controllati non hanno evidenziato un aumento del rischio di CAD in donne isterectomizzate in terapia con soli estrogeni.

#### Ictus ischemico

L'impiego della terapia a base di combinazioni estroprogestiniche e di soli estrogeni è associata ad un aumento di 1,5 volte del rischio di ictus ischemico. Il rischio relativo rimane invariato rispetto all'età e al tempo da quando è insorta la menopausa. Tuttavia, poiché il rischio basale di ictus è fortemente dipendente dall'età, il rischio globale di ictus in donne che ricevono TOS è destinato ad aumentare con l'età (vedere paragrafo 4.8).

#### Altre condizioni

- Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica, e pertanto, pazienti con disfunzione renale o cardiaca devono essere accuratamente valutate. Pazienti con insufficienza renale terminale devono essere tenute strettamente in osservazione.
- Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere strettamente seguite durante la terapia sostitutiva estrogenica o ormonale poiché con questo regime terapeutico sono stati riportati rari casi di notevoli aumenti di trigliceridi plasmatici con conseguente pancreatite.
- Gli estrogeni aumentano i livelli di TBG, la globulina legante l'ormone tiroideo, con conseguente aumento dei livelli dell'ormone tiroideo totale circolante che viene misurato con la PBI (protein-bound iodine), con i livelli del T4 (metodo su colonna o RIA) o del T3 (metodo RIA). La captazione di T3 è ridotta a dimostrazione dell'aumento di TBG. Le frazioni libere di T4 e T3 non sono modificate. Altre proteine leganti come la corticoglobulina (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) possono essere aumentate e portare ad un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e steroidi sessuali. Le concentrazioni ormonali libere o biologicamente attive sono immutate. Altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).
- Occasionalmente può comparire cloasma, soprattutto nelle donne con una storia di cloasma verificatosi in gravidanza. Le donne con tendenza al cloasma devono ridurre al minimo l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante la TOS.
- L'uso della TOS non migliora la funzione cognitiva. E' stato osservato un aumento del rischio di probabile demenza in donne che iniziano ad usare la TOS combinata continua o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni di età.

Questo medicinale contiene propilenglicole e, pertanto, può causare irritazione cutanea.

#### **4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME DI INTERAZIONE**

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 P450, come gli anticonvulsivanti (es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e gli antifettivi (es. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Il ritonavir e il nelfinavir, sebbene siano noti come forti inibitori, presentano, al contrario, proprietà inducenti quando usati in concomitanza con ormoni steroidei. Preparati a base di erbe contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono indurre il metabolismo degli estrogeni.

Nella somministrazione transdermica, è evitato l'effetto di primo passaggio nel fegato e, pertanto, gli estrogeni applicati per via transdermica possono essere meno influenzati dagli induttori enzimatici rispetto agli ormoni assunti per via orale.

Da un punto di vista clinico, un aumentato metabolismo di estrogeni e progestinici può portare ad una diminuzione dell'efficacia e variazioni nel profilo del sanguinamento uterino.

#### **4.6 FERTILITÀ, GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO**

##### Gravidanza

Sandrena non è indicato durante la gravidanza. In caso di gravidanza durante il trattamento con Sandrena, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici relativi all'esposizione accidentale del feto agli estrogeni non indicano effetti fetotossici o teratogenici.

##### Allattamento

Sandrena non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

#### **4.7 EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI**

Non sono stati condotti studi degli effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 EFFETTI INDESIDERATI**

Durante i primi mesi di trattamento si può verificare emorragia da sospensione, spotting e dolorabilità o ingrossamento del seno. Questi effetti sono di solito temporanei e normalmente scompaiono con la continuazione del trattamento. Le reazioni avverse sono state registrate ad esempio in 3 studi clinici di fase III (n = 611 donne a rischio) e sono stati inclusi nella tabella se considerate almeno probabilmente correlate al trattamento con 50 mcg /die di estradiolo o 100 mcg /die di estradiolo, rispettivamente, dopo applicazione transdermica.

La seguente tabella elenca le reazioni avverse registrate negli studi clinici e quelle riportate dopo la commercializzazione. La manifestazione di reazioni avverse al farmaco è attesa in totale nel 76% dei pazienti. Le reazioni avverse al farmaco che compaiono in percentuale maggiore del 10% nei pazienti degli studi clinici sono relative alla sede di somministrazione ed al dolore al seno.

Gli effetti indesiderati associati al trattamento con estradiolo transdermico, in accordo alla classificazione per sistemi e organi, sono riportati nella seguente tabella

<b>Classificazione e per sistemi e organi</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1000)</b>	<b>Reazioni avverse post-marketing con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Tumori benigni, maligni e non		Neoplasia benigna del		Fibromi uterini

specificati (cisti e polipi compresi)		seno, neoplasia benigna dell'endometrio		
Disturbi del sistema immunitario		Reazione di ipersensibilità		Esacerbazione dell'angioedema ereditario
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento di peso, diminuzione di peso	Aumento di appetito, ipercolesterolemia <sup>1</sup>		
Disturbi psichiatrici	Depressione, nervosismo, letargia	Ansia, insonnia, apatia, labilità emotiva, difficoltà di concentrazione, variazioni della libido e dell'umore, euforia <sup>1</sup> , agitazione <sup>1</sup>		
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa, capogiri	Emicrania, parestesia, tremore <sup>1</sup>		
Patologie dell'occhio		Compromissione e della visione, occhio secco <sup>1</sup>	Intolleranza alle lenti a contatto	
Patologie cardiache		Palpitazioni		
Patologie vascolari	Vampate di calore	Iperensione <sup>1</sup> , flebiti superficiali <sup>1</sup> , porpora	Tromboembolia venosa (cioè trombosi venosa profonda degli arti inferiori e pelvica ed embolia polmonare) <sup>2</sup>	Episodi di ischemia cerebrale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea <sup>1</sup> , rinite <sup>1</sup>		
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, crampi allo stomaco, flatulenza dolore addominale	Costipazione, dispepsia <sup>1</sup> , diarrea <sup>1</sup> , disturbi rettali <sup>1</sup>		gonfiore (distensione addominale)



Patologie epatobiliari			Alterazioni della funzionalità epatica e del flusso biliare	Icttero colestatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, prurito	Acne, alopecia, pelle secca, patologia delle unghie <sup>1</sup> , nodulo della pelle <sup>1</sup> , irsutismo <sup>1</sup> , eritema nodoso, orticaria	Eruzione cutanea	Dermatite da contatto, eczema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Patologie articolari, crampi muscolari		
Patologie renali e urinarie		Aumento della frequenza/urgenza della minzione, incontinenza urinaria <sup>1</sup> , cistite <sup>1</sup> , decolorazione delle urine <sup>1</sup> , ematuria <sup>1</sup>		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sanguinamento vaginale inatteso o spotting, secrezione vaginale, disturbi della vulva/vagina, disturbi mestruali, dolore/tensione al seno	Ingrossamento del seno, dolorabilità mammaria, iperplasia endometriale, patologia dell'utero <sup>1</sup>	Dismenorrea, sindrome simil pre-mestruale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Irritazione cutanea al sito di applicazione, dolore, aumento della sudorazione, edema	Affaticamento, test di laboratorio alterati <sup>1</sup> , astenia <sup>1</sup> , febbre <sup>1</sup> , sindrome parainfluenzale <sup>1</sup> , malessere <sup>1</sup>		

<sup>1</sup>Sono stati segnalati come singoli casi negli studi clinici. Data la ridotta popolazione coinvolta nello studio (n = 611) non può essere determinato sulla base di questi risultati se gli eventi sono non comuni o rari.

<sup>2</sup>Vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Sono state riportate altre reazioni avverse in associazione al trattamento estroprogestinico:

- Neoplasie estrogeno-dipendenti benigne e maligne, per es. carcinoma endometriale.
- Infarto miocardico ed ictus.
- Colecistopatie.
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, *eritema multiforme*, porpora vascolare.
- Probabile demenza dopo i 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

### Rischio di carcinoma mammario

- E' stato riportato un aumento fino a 2 volte del rischio di avere una diagnosi di carcinoma mammario in donne trattate con terapia estroprogestinica combinata per più di 5 anni.
- L'aumento del rischio nelle donne in trattamento con la sola terapia estrogenica è sostanzialmente inferiore a quello osservato nelle donne che assumono combinazioni estroprogestiniche.
- Il livello di rischio dipende dalla durata d'uso della TOS (vedere paragrafo 4.4).
- Di seguito vengono presentati i risultati dei 2 più ampi studi: studio clinico randomizzato controllato con placebo (studio WHI) e studio epidemiologico (MWS).

### Studio Million Women - Rischio aggiuntivo di carcinoma mammario stimato dopo 5 anni d'uso

Fascia di età (anni)	Casi aggiuntivi per 1.000 non utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni* <sub>2</sub>	Rapporto di rischio #	Casi aggiuntivi per 1.000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95% CI)
<b>TOS a base di soli estrogeni</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>TOS a base di associazioni estroprogestiniche</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
* <sub>2</sub> <i>Tratti dalle percentuali di incidenza basali nei paesi sviluppati</i>			
#Rapporto di rischio globale. Il rapporto di rischio non è costante ma aumenta con l'aumentare della durata d'uso.			
Nota: Poichè il quadro dell'incidenza di carcinoma mammario è diverso nei paesi europei, anche il numero di casi aggiuntivi di carcinoma mammario cambierà in maniera proporzionale.			

### Studi USA WHI - Rischio aggiuntivo di carcinoma mammario dopo 5 anni d'uso

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1.000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto di rischio & 95% CI	Casi aggiuntivi per 1.000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95% CI)
<b>CEE a base di soli estrogeni</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* <sub>3</sub>

<b>CEE+MPA estrogeni &amp; progestinici*</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
*3 Studio WHI in donne senza utero, che non ha mostrato un aumento del rischio di carcinoma mammario ‡Restringendo l'analisi alle donne che non avevano utilizzato TOS prima dello studio, non si è osservato un aumento evidente del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio è risultato superiore rispetto alle donne non utilizzatrici di TOS.			

### Rischio di carcinoma endometriale

#### *Donne in post-menopausa con utero*

Il rischio di carcinoma endometriale è di circa 5 casi ogni 1.000 donne con utero che non utilizzano TOS.

Nelle donne con utero, l'uso di TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato a causa dell'aumento del rischio di carcinoma endometriale (vedere paragrafo 4.4).

L'aumento del rischio di carcinoma endometriale negli studi epidemiologici varia tra 5 e 55 casi aggiuntivi diagnosticati per ogni 1.000 donne di età compresa tra i 50 e i 65 anni, in funzione della durata e della dose della terapia con soli estrogeni.

L'aggiunta di un progestinico alla terapia con soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire questo aumento del rischio. Nello Studio Million Women, l'uso per cinque anni della TOS combinata (sequenziale o continuata) non ha prodotto un aumento del rischio di carcinoma endometriale (RR pari a 1,0 [0,8-1,2]).

#### Rischio di carcinoma ovarico

L'uso a lungo termine di TOS sia a base di soli estrogeni che di associazioni estroprogestiniche è stato associato ad un leggero aumento del rischio di carcinoma ovarico. Nello Studio Million Women l'uso per 5 anni della TOS ha portato ad 1 caso aggiuntivo su 2.500 utilizzatrici.

### Rischio di tromboembolismo venoso

La TOS è associata ad un aumento di 1,3-3 volte del rischio relativo di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tali eventi è più probabile nel primo anno d'utilizzo della terapia ormonale (vedere paragrafo 4.4). Di seguito vengono presentati i risultati degli studi WHI:

#### **Studi WHI - Rischio aggiuntivo di TEV dopo 5 anni di utilizzo di TOS**

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1.000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto di rischio e 95% CI	Casi aggiuntivi per 1.000 utilizzatrici di TOS
<b>Soli estrogeni orali*4</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Associazioni estroprogestiniche orali</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
*4 Studio in donne senza utero			

### Rischio di coronaropatia

- Il rischio di coronaropatia aumenta leggermente nelle utilizzatrici di TOS a base di associazioni estroprogestiniche dopo i 60 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

#### Rischio di ictus ischemico

- L'uso della terapia a base di soli estrogeni e di estrogeni + progestinici è associato ad un aumento fino a 1,5 volte del rischio relativo di ictus ischemico. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'uso di TOS.

- Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata d'uso ma, poichè il rischio basale è fortemente dipendente dall'età, il rischio globale di ictus nelle donne che utilizzano TOS aumenterà con l'età; vedere paragrafo 4.4.

#### **Studi WHI associati - Rischio aggiuntivo di ictus ischemico\*5 nel corso di 5 anni di utilizzo**

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1.000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto di rischio e 95% CI	Casi addizionali per 1.000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

**\*5 Non è stata adottata una differenziazione tra ictus ischemico ed emorragico**

#### 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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

## **4.9 SOVRADOSAGGIO**

Gli estrogeni sono di norma ben tollerati, anche quando vengono assunti a dosi elevate.

Studi di tossicità acuta non indicano un rischio di eventi avversi acuti in caso di assunzione accidentale di una dose terapeutica giornaliera multipla. Nausea, vomito ed emorragia da sospensione possono verificarsi in alcune donne.

Gli effetti da sovradosaggio sono di solito dolorabilità mammaria, gonfiore addominale o pelvico, ansia, irritabilità. Questi sintomi scompaiono con l'interruzione del trattamento o quando la dose viene ridotta.

Il sovradosaggio è improbabile con l'applicazione transdermica. Non esiste un antidoto specifico ed il trattamento deve essere sintomatico. Il gel deve essere lavato.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 PROPRIETA' FARMACODINAMICHE**

Categoria farmacoterapeutica: Estrogeni naturali e semisintetici, non associati.  
Codice ATC: G03CA03.

Il principio attivo di Sandrena, il 17 $\beta$ -estradiolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo umano endogeno. Esso sostituisce la perdita della produzione di estrogeno nelle donne in menopausa, alleviando i sintomi della menopausa.

Poiché gli estrogeni stimolano la crescita dell'endometrio, i loro effetti, se non contrastati, aumentano il rischio di iperplasia e cancro endometriale. L'aggiunta di un progestinico riduce notevolmente il rischio di iperplasia endometriale indotto dalla terapia estrogenica in donne non isterectomizzate.

#### Informazioni dagli studi clinici

Le proprietà farmacodinamiche di Sandrena sono simili a quelle degli estrogeni somministrati per via orale; le principali differenze rispetto alla somministrazione orale sono riconducibili al profilo farmacocinetico.

L'efficacia clinica di Sandrena nel trattamento dei sintomi della menopausa è paragonabile a quella degli estrogeni somministrati per via orale.

#### Sollievo dai sintomi dovuti a carenza di estrogeni e profili di sanguinamento

Il sollievo dai sintomi della menopausa si ottengono durante le prime settimane di trattamento.

### **5.2 PROPRIETA' FARMACOCINETICHE**

Sandrena è un gel alcolico contenente estradiolo. Quando il prodotto viene applicato sulla cute l'alcool evapora rapidamente e l'estradiolo viene assorbito attraverso la pelle e riversato nel circolo sanguigno. L'applicazione di Sandrena su un'area di 200-400 cm<sup>2</sup> (grandezza di una - due mani) non influenza la quantità di estradiolo assorbito. Tuttavia, se Sandrena viene applicato su aree più estese, l'assorbimento diminuisce in modo significativo. Fino ad un certo grado, comunque, l'estradiolo viene immagazzinato nel tessuto sottocutaneo dal quale viene rilasciato gradatamente nel circolo sanguigno. La somministrazione percutanea evita il metabolismo epatico di primo passaggio. Per questi motivi le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di estrogeno con Sandrena sono meno pronunciate rispetto a quelle con estrogeni somministrati per via orale.

Dosi percutanee di 0,5, 1 e 1,5 mg di estradiolo (0,5, 1,0 e 1,5 g di Sandrena) producono concentrazioni medie  $C_{max}$  nel plasma di 143, 247 e 582 pmol/l rispettivamente. Le corrispondenti concentrazioni medie  $C_{average}$  nell'intervallo fra le dosi sono 75, 124 e 210 pmol/l. Le corrispondenti concentrazioni medie  $C_{min}$  sono rispettivamente 92, 101 e 152 pmol/l.

Durante il trattamento con Sandrena, il rapporto estradiolo/estrone si mantiene tra 0,4 e 0,7, mentre in corso di trattamento con estrogeni somministrati per via orale questo rapporto scende di solito a valori inferiori a 0,2.

L'esposizione media di estradiolo allo stato-stazionario di Sandrena, confrontata con una dose equivalente di estradiolo valerato per via orale, è dell'82%.

Per il resto, il metabolismo e l'escrezione dell'estradiolo somministrato per via transdermica sono analoghi a quelli degli estrogeni naturali.

### **5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA**

L'estradiolo è un ormone naturale femminile di impiego clinico consolidato; pertanto non sono stati condotti studi tossicologici con Sandrena.

Gli studi necessari sugli effetti irritanti del gel sono stati condotti sul coniglio, le prove di sensibilizzazione cutanea sulla cavia.

In base ai risultati di questi studi, si può concludere che Sandrena può provocare molto raramente lieve irritazione cutanea. L'irritazione cutanea può essere ridotta variando ogni giorno la sede di applicazione del gel.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Carbomero 974P  
Trietanolamina  
Propilenglicole  
Etanolo 96%  
Acqua depurata.

### **6.2 INCOMPATIBILITA'**

Non pertinente

### **6.3 PERIODO DI VALIDITA'**

3 anni.

### **6.4 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### **6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE**

Contenitore monodose di un foglio di alluminio (PET/Alluminio/PE), fornito in confezioni da 28 o 91 contenitori monodose. E' 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**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

### **Concessionario per la vendita:**

Orion Pharma S.r.l. (Milano)

## **8. NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

28 contenitori monodose da 0,5 g di gel: 032991010/M  
91 contenitori monodose da 0,5 g di gel: 032991022/M

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

24.04.97/12.05.2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sandrena® 1 mg gel

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Estradiolo emidrato corrispondente a 1 mg di estradiolo per contenitore monodose. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere Paragrafo 6.1

Eccipiente con effetti noti:  
Glicole propilenico

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Gel, contenitore monodose. Gel liscio e opalescente.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) per i sintomi da carenza estrogenica nelle donne in post-menopausa.

L'esperienza di trattamento nelle donne di età superiore ai 65 anni è limitata.

### **4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

#### Posologia

Sandrena è un gel per uso transdermico. Sandrena può essere usato per trattamenti continui o ciclici.

Il dosaggio iniziale è, di norma, 1,0 mg di estradiolo (1,0 g di gel) al giorno, ma la scelta del dosaggio iniziale può essere basata sulla gravità dei sintomi delle pazienti. A seconda della risposta clinica, il dosaggio può essere adattato individualmente dopo 2 o 3 cicli da 0,5 g a 1,5 g al giorno, corrispondenti a 0,5 mg - 1,5 mg al giorno di estradiolo. Per iniziare e continuare il trattamento dei sintomi postmenopausa, deve essere impiegata la dose minima efficace per il minor tempo possibile (vedere anche Paragrafo 4.4).

Nelle pazienti non isterectomizzate si raccomanda di associare Sandrena ad un progestinico appropriato per dosaggio e durata di trattamento, almeno per 12-14 giorni consecutivi al mese/ciclo di 28 giorni, per contrastare l'iperplasia endometriale stimolata dagli estrogeni. A meno che non ci sia una precedente diagnosi di endometriosi, l'uso di un progestinico nelle donne isterectomizzate non è raccomandato.

Nelle donne che non sono in trattamento con una terapia ormonale sostitutiva (TOS) o nelle donne che provengono da un trattamento con TOS combinata continua, il trattamento con Sandrena può essere iniziato in qualunque giorno. Nelle donne in precedente regime di TOS continuo sequenziale, il trattamento con Sandrena deve iniziare il giorno successivo al completamento del precedente regime.

Nel caso la paziente dimentichi di applicare una dose, questa deve essere applicata appena possibile se non sono trascorse più di 12 ore dall'ultima applicazione. Se sono trascorse più di 12 ore, la dose dimenticata non va più applicata e si continua il trattamento come di consueto. Dimenticare una dose può aumentare la probabilità di emorragia da sospensione e di spotting.

Non ci sono indicazioni relative all'uso di Sandrena nei bambini.

#### Modo di somministrazione

Applicare sulla pelle asciutta e pulita.

La dose di Sandrena viene applicata una volta al giorno sulla cute della parte bassa del busto oppure sulla coscia destra o sinistra, a giorni alterni. La superficie di applicazione deve corrispondere ad 1-2 volte le dimensioni della mano. Sandrena non deve essere applicato sul seno, sul viso o sulla cute irritata. Dopo l'applicazione, si deve fare asciugare il gel per pochi minuti e non si deve lavare per un'ora il sito di applicazione. Evitare il contatto del gel con gli occhi. Lavare le mani dopo l'applicazione.

### **4.3 CONTROINDICAZIONI**

- Carcinoma mammario accertato, sospetto o pregresso
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti accertati o sospetti (p. es. carcinoma endometriale)
- Emorragie genitali non diagnosticate
- Iperplasia endometriale non trattata
- Tromboembolia venosa in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) o pregressa
- Malattie trombofiliche accertate (per es. carenza di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4)
- Malattia tromboembolica arteriosa in atto o recente (p. es. angina, infarto del miocardio)
- Malattia epatica acuta o esiti di malattia epatica fino a quando i test di funzionalità epatica non siano tornati alla normalità
- Ipersensibilità nota alla sostanza attiva o a qualunque eccipiente elencato nel paragrafo 6.1
- Porfiria

### **4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI DI IMPIEGO**

Per il trattamento dei sintomi della postmenopausa, la TOS deve essere iniziata solo nel caso in cui i sintomi influenzano sfavorevolmente la qualità della vita. In ogni



caso, un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici deve essere effettuata almeno annualmente e la TOS deve essere continuata solo fino a quando il beneficio ottenuto è superiore al rischio.

I dati riguardanti il rischio associato alla TOS nel trattamento della menopausa precoce sono limitati. Tuttavia, in considerazione del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto rischio/beneficio per queste donne può rivelarsi più favorevole rispetto alle donne più anziane.

#### Esame medico e follow-up

Prima di iniziare o reintrodurre una terapia ormonale sostitutiva (TOS), è necessario raccogliere un'accurata anamnesi medica personale e familiare della paziente. Deve inoltre essere eseguito un esame generale (incluso l'esame pelvico e del seno), guidato dall'anamnesi, dalle controindicazioni e dalle avvertenze per l'uso. Durante il trattamento si raccomandano controlli periodici, la cui frequenza e natura devono essere adattati a ciascuna donna. Alle donne deve essere consigliato di riferire al proprio medico o infermiere ogni cambiamento nel loro seno (vedere di seguito "Tumore al seno").

Devono essere eseguiti esami di controllo incluso l'utilizzo di appropriata diagnostica per immagini, per es. la mammografia in accordo alle pratiche di screening correntemente accettate, adattate secondo le necessità cliniche individuali.

#### Condizioni che necessitano di supervisione medica

Se una delle seguenti condizioni è presente, si è verificata in precedenza e/o si è aggravata durante la gravidanza o un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere strettamente controllata. Deve essere preso in considerazione che tali condizioni possono riverificarsi o aggravarsi durante il trattamento con Sandrena. In particolare:

- Leiomioma (fibroidi uterini) o endometriosi
- Fattori di rischio per disturbi tromboembolici (vedere sotto)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, per es. ereditarietà di 1° grado per cancro mammario
- Ipertensione
- Disturbi epatici (per es. adenoma epatico)
- Diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare
- Colelitiasi
- Eemicrania o (grave) mal di testa
- *Lupus eritematoso sistemico*
- Storia di iperplasia endometriale (vedere sotto)
- Epilessia
- Asma
- Otosclerosi
- Angioedema ereditario

#### Indicazioni per un'immediata sospensione del trattamento

Il trattamento deve essere sospeso nel caso venga evidenziata una controindicazione e nei seguenti casi:

- Ittero o deterioramento della funzione epatica;
- Aumento significativo della pressione arteriosa;
- Insorgenza di cefalea di tipo emicranico;
- Gravidanza.

#### Iperplasia endometriale e carcinoma

- Nelle donne con utero intatto, il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale aumenta in seguito alla somministrazione di soli estrogeni per periodi prolungati. L'aumento del rischio di cancro endometriale riportato nelle donne che fanno uso di soli estrogeni è di 2-12 volte maggiore rispetto a quello nelle donne che non ne fanno uso, ed è dipendente 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 eseguita ciclicamente per almeno 12 giorni al mese/ciclo di 28 giorni o una terapia associata estroprogestinica continuativa in donne non isterectomizzate previene l'aumento del rischio associato alla TOS con soli estrogeni.
- Sanguinamenti da sospensione e spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se tali episodi compaiono dopo qualche tempo dall'inizio della terapia, o continuano dopo la sospensione del trattamento, le cause di tali fenomeni devono essere investigate, anche mediante biopsia endometriale per escludere un tumore maligno dell'endometrio.
- Una stimolazione estrogenica non bilanciata può portare alla trasformazione premaligna o maligna di foci residui di endometriosi. Pertanto, l'aggiunta di progestinici alla TOS con soli estrogeni deve essere considerata nelle donne sottoposte ad isterectomia per endometriosi, specialmente in caso di endometriosi residua.

#### Tumore al seno

I dati globali disponibili evidenziano un aumentato rischio di tumore mammario in donne che hanno assunto una TOS a base di combinazioni estroprogestiniche e anche in quelle che hanno assunto soli estrogeni, questo dipende dalla durata dell'assunzione di TOS.

#### Terapia a base di combinazioni estroprogestiniche:

- Lo studio clinico randomizzato e controllato con placebo "Women's Health Initiative" (WHI) e gli studi epidemiologici sono concordi nell'individuare un aumento del rischio di tumore mammario nelle donne che hanno assunto una TOS a base di combinazioni estroprogestiniche che si manifesta dopo circa 3 anni (vedere paragrafo 4.8).

#### Terapia a base di soli estrogeni:

- Lo studio WHI non ha evidenziato un aumento del rischio di tumore mammario in donne che avevano subito isterectomia trattate con TOS a base di soli estrogeni. Studi osservazionali hanno per la maggior parte riportato un piccolo aumento del rischio di diagnosi di tumore al seno che è sostanzialmente inferiore a quello rilevato nelle donne trattate con associazioni estroprogestiniche (vedere paragrafo 4.8).

L'aumento del rischio si manifesta entro pochi anni dall'inizio della terapia ma ritorna alla situazione basale dopo un numero limitato di anni (al massimo cinque) dalla sospensione del trattamento.

La TOS, in particolare quella combinata estroprogestinica, aumenta la densità delle immagini mammografiche che può influenzare negativamente l'individuazione radiologica del tumore del seno.

#### Tumore ovarico

L'insorgenza di tumore ovarico è molto più rara del tumore mammario. L'utilizzo a lungo termine (almeno 5-10 anni) di TOS con soli estrogeni è stato associato ad un leggero aumento del rischio di tumore ovarico (vedere paragrafo 4.8).

Alcuni studi, compreso lo studio WHI, suggeriscono che l'uso prolungato di TOS con prodotti combinati può comportare un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

#### Tromboembolismo venoso

- La TOS è associata ad un rischio 1,3-3 volte maggiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), cioè trombosi venosa profonda od embolia polmonare. Il verificarsi di tali eventi è più probabile nel primo anno di TOS che successivamente (vedere paragrafo 4.8).
- I pazienti con una storia di TEV o con stati trombofilici accertati hanno un rischio maggiore di sviluppare TEV, e la TOS può ulteriormente aggravare tale rischio. La TOS è quindi controindicata in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).
- I fattori di rischio per TEV generalmente riconosciuti includono: uso di estrogeni, età avanzata, chirurgia maggiore, immobilizzazione prolungata, obesità (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), gravidanza/periodo post-parto, *lupus eritematoso* sistemico (LES) e tumore. Non vi è consenso unanime sul possibile ruolo delle vene varicose nel TEV. Come avviene per tutti i pazienti operati, si devono prendere in considerazione misure profilattiche adeguate per prevenire l'insorgenza di TEV post-operatorio. Qualora sia prevista immobilizzazione prolungata a seguito di interventi di chirurgia elettiva, si raccomanda di sospendere temporaneamente la TOS 4 o 6 settimane prima dell'intervento. Il trattamento non deve essere ripreso prima della completa mobilizzazione della donna.
- Alle donne senza anamnesi personale di TEV ma con un parente di primo grado con storia di trombosi in giovane età può essere proposto uno screening non senza prima averne discusso i limiti (solo una percentuale di problemi trombofilici viene identificata tramite screening). Nel caso in cui venga identificato un difetto trombofilico che evidenzia una predisposizione alla trombosi nei membri familiari, o se il difetto osservato è "grave" (per es. carenza di antitrombina, proteina S o proteina C o una combinazione di difetti), l'uso di TOS è controindicato.
- Le donne già in trattamento cronico con anticoagulanti richiedono una valutazione accurata del rapporto rischio/beneficio della TOS.
- Se dovesse manifestarsi tromboembolia venosa dopo l'inizio della terapia, il farmaco deve essere sospeso. Le pazienti devono essere avvisate di contattare il proprio medico immediatamente quando si accorgono di un sintomo potenziale di tromboembolia (p. es. gonfiore doloroso di una gamba, improvviso dolore al torace, dispnea).

#### Coronaropatia (CAD)

Gli studi clinici randomizzati e controllati non evidenziano una protezione contro l'infarto miocardico in donne con o senza CAD trattate con TOS a base di estroprogestinici combinati o di soli estrogeni.

#### Terapia a base di combinazioni estroprogestiniche

Il rischio relativo di CAD durante l'assunzione di TOS a base di estrogeni+progesterone risulta leggermente aumentato. Poiché il rischio assoluto basale di CAD è fortemente dipendente dall'età, il numero aggiuntivo di casi di CAD dovuto alla terapia estroprogestinica è molto basso nelle donne sane vicine alla menopausa, ma è destinato ad aumentare con l'avanzare dell'età.

#### Terapia a base di soli estrogeni

Gli studi clinici randomizzati e controllati non hanno evidenziato un aumento del rischio di CAD in donne isterectomizzate in terapia con soli estrogeni.

#### Ictus ischemico

L'impiego della terapia a base di combinazioni estroprogestiniche e di soli estrogeni è associata ad un aumento di 1,5 volte del rischio di ictus ischemico. Il rischio relativo rimane invariato rispetto all'età e al tempo da quando è insorta la menopausa. Tuttavia, poiché il rischio basale di ictus è fortemente dipendente dall'età, il rischio globale di ictus in donne che ricevono TOS è destinato ad aumentare con l'età (vedere paragrafo 4.8).

#### Altre condizioni

- Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica, e pertanto, pazienti con disfunzione renale o cardiaca devono essere accuratamente valutate. Pazienti con insufficienza renale terminale devono essere tenute strettamente in osservazione.
- Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere strettamente seguite durante la terapia sostitutiva estrogenica o ormonale poiché con questo regime terapeutico sono stati riportati rari casi di notevoli aumenti di trigliceridi plasmatici con conseguente pancreatite.
- Gli estrogeni aumentano i livelli di TBG, la globulina legante l'ormone tiroideo, con conseguente aumento dei livelli dell'ormone tiroideo totale circolante che viene misurato con la PBI (protein-bound iodine), con i livelli del T4 (metodo su colonna o RIA) o del T3 (metodo RIA). La captazione di T3 è ridotta a dimostrazione dell'aumento di TBG. Le frazioni libere di T4 e T3 non sono modificate. Altre proteine leganti come la corticoglobulina (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) possono essere aumentate e portare ad un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e steroidi sessuali. Le concentrazioni ormonali libere o biologicamente attive sono immutate. Altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).
- Occasionalmente può comparire cloasma, soprattutto nelle donne con una storia di cloasma verificatosi in gravidanza. Le donne con tendenza al cloasma devono ridurre al minimo l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante la TOS.
- L'uso della TOS non migliora la funzione cognitiva. E' stato osservato un aumento del rischio di probabile demenza in donne che iniziano ad usare la TOS combinata continua o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni di età.

Questo medicinale contiene propilenglicole e, pertanto, può causare irritazione cutanea.

#### **4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME DI INTERAZIONE**

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 P450, come gli anticonvulsivanti (es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e gli antifettivi (es. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Il ritonavir e il nelfinavir, sebbene siano noti come forti inibitori, presentano, al contrario, proprietà inducenti quando usati in concomitanza con ormoni steroidei. Preparati a base di erbe contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono indurre il metabolismo degli estrogeni.

Nella somministrazione transdermica, è evitato l'effetto di primo passaggio nel fegato e, pertanto, gli estrogeni applicati per via transdermica possono essere meno influenzati dagli induttori enzimatici rispetto agli ormoni assunti per via orale.

Da un punto di vista clinico, un aumentato metabolismo di estrogeni e progestinici può portare ad una diminuzione dell'efficacia e variazioni nel profilo del sanguinamento uterino.

#### **4.6 FERTILITÀ, GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO**

##### Gravidanza

Sandrena non è indicato durante la gravidanza. In caso di gravidanza durante il trattamento con Sandrena, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici relativi all'esposizione accidentale del feto agli estrogeni non indicano effetti fetotossici o teratogenici.

##### Allattamento

Sandrena non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

#### **4.7 EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI**

Non sono stati condotti studi degli effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 EFFETTI INDESIDERATI**

Durante i primi mesi di trattamento si può verificare emorragia da sospensione, spotting e dolorabilità o ingrossamento del seno. Questi effetti sono di solito temporanei e normalmente scompaiono con la continuazione del trattamento. Le reazioni avverse sono state registrate ad esempio in 3 studi clinici di fase III (n = 611 donne a rischio) e sono stati inclusi nella tabella se considerate almeno probabilmente correlate al trattamento con 50 mcg /die di estradiolo o 100 mcg /die di estradiolo, rispettivamente, dopo applicazione transdermica.

La seguente tabella elenca le reazioni avverse registrate negli studi clinici e quelle riportate dopo la commercializzazione. La manifestazione di reazioni avverse al farmaco è attesa in totale nel 76% dei pazienti. Le reazioni avverse al farmaco che compaiono in percentuale maggiore del 10% nei pazienti degli studi clinici sono relative alla sede di somministrazione ed al dolore al seno.

Gli effetti indesiderati associati al trattamento con estradiolo transdermico, in accordo alla classificazione per sistemi e organi, sono riportati nella seguente tabella

<b>Classificazioni e per sistemi e organi</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1000)</b>	<b>Reazioni avverse post-marketing con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Neoplasia benigna del seno, neoplasia benigna dell'endometrio		Fibromi uterini
Disturbi del sistema immunitario		Reazione di ipersensibilità		Esacerbazione dell'angioedema ereditario
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento di peso, diminuzione di peso	Aumento di appetito, ipercolesterolemia <sup>1</sup>		
Disturbi psichiatrici	Depressione, nervosismo, letargia	Ansia, insonnia, apatia, labilità emotiva, difficoltà di concentrazione, variazioni della libido e dell'umore, euforia <sup>1</sup> , agitazione <sup>1</sup>		
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa, capogiri	Emicrania, parestesia, tremore <sup>1</sup>		
Patologie dell'occhio		Compromissione e della visione, occhio secco <sup>1</sup>	Intolleranza alle lenti a contatto	
Patologie cardiache		Palpitazioni		
Patologie vascolari	Vampate di calore	Iperensione <sup>1</sup> , flebiti superficiali <sup>1</sup> ,	Tromboembolia venosa (cioè	Episodi di ischemia cerebrale

		porpora	trombosi venosa profonda degli arti inferiori e pelvica ed embolia polmonare) <sup>2</sup>	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea <sup>1</sup> , rinite <sup>1</sup>		
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, crampi allo stomaco, flatulenza dolore addominale	Costipazione, dispepsia <sup>1</sup> , diarrea <sup>1</sup> , disturbi rettali <sup>1</sup>		gonfiore (distensione addominale)
Patologie epatobiliari			Alterazioni della funzionalità epatica e del flusso biliare	Ittero colestatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, prurito	Acne, alopecia, pelle secca, patologia delle unghie <sup>1</sup> , nodulo della pelle <sup>1</sup> , irsutismo <sup>1</sup> , eritema nodoso, orticaria	Eruzione cutanea	Dermatite da contatto, eczema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Patologie articolari, crampi muscolari		
Patologie renali e urinarie		Aumento della frequenza/urgenza della minzione, incontinenza urinaria <sup>1</sup> , cistite <sup>1</sup> , decolorazione delle urine <sup>1</sup> , ematuria <sup>1</sup>		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della	Sanguinamento vaginale inatteso o spotting,	Ingrossamento del seno, dolorabilità mammaria,	Dismenorrea, sindrome simil pre-mestruale	

mammella	secrezione vaginale, disturbi della vulva/vagina, disturbi mestruali, dolore/tensione al seno	iperplasia endometriale, patologia dell'utero <sup>1</sup>		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Irritazione cutanea al sito di applicazione, dolore, aumento della sudorazione, edema	Affaticamento, test di laboratorio alterati <sup>1</sup> , astenia <sup>1</sup> , febbre <sup>1</sup> , sindrome para-influenzale <sup>1</sup> , malessere <sup>1</sup>		

<sup>1</sup>Sono stati segnalati come singoli casi negli studi clinici. Data la ridotta popolazione coinvolta nello studio (n = 611) non può essere determinato sulla base di questi risultati se gli eventi sono non comuni o rari.

<sup>2</sup>Vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Sono state riportate altre reazioni avverse in associazione al trattamento estroprogestinico:

- Neoplasie estrogeno-dipendenti benigne e maligne, per es. carcinoma endometriale.
- Infarto miocardico ed ictus.
- Colecistopatie.
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, *eritema multiforme*, porpora vascolare.
- Probabile demenza dopo i 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

### Rischio di carcinoma mammario

- E' stato riportato un aumento fino a 2 volte del rischio di avere una diagnosi di carcinoma mammario in donne trattate con terapia estroprogestinica combinata per più di 5 anni.
- L'aumento del rischio nelle donne in trattamento con la sola terapia estrogenica è sostanzialmente inferiore a quello osservato nelle donne che assumono combinazioni estroprogestiniche.
- Il livello di rischio dipende dalla durata d'uso della TOS (vedere paragrafo 4.4).
- Di seguito vengono presentati i risultati dei 2 più ampi studi: studio clinico randomizzato controllato con placebo (studio WHI) e studio epidemiologico (MWS).

### Studio Million Women - Rischio aggiuntivo di carcinoma mammario stimato dopo 5 anni d'uso

Fascia di età	Casi aggiuntivi per 1.000 non utilizzatrici di TOS	Rapporto di rischio #	Casi aggiuntivi per 1.000 utilizzatrici di TOS nell'arco di
---------------	--	-----------------------	---



(anni)	nell'arco di 5 anni*2		5 anni (95% CI)
<b>TOS a base di soli estrogeni</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>TOS a base di associazioni estrogeniche</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
*2 <i>Tratti dalle percentuali di incidenza basali nei paesi sviluppati</i>			
#Rapporto di rischio globale. Il rapporto di rischio non è costante ma aumenta con l'aumentare della durata d'uso.			
Nota: Poichè il quadro dell'incidenza di carcinoma mammario è diverso nei paesi europei, anche il numero di casi aggiuntivi di carcinoma mammario cambierà in maniera proporzionale.			

### Studi USA WHI - Rischio aggiuntivo di carcinoma mammario dopo 5 anni d'uso

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1.000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto di rischio & 95% CI	Casi aggiuntivi per 1.000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95% CI)
<b>CEE a base di soli estrogeni</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*3
<b>CEE+MPA estrogeni &amp; progestinici*</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
*3 <i>Studio WHI in donne senza utero, che non ha mostrato un aumento del rischio di carcinoma mammario</i>			
† <i>Restringendo l'analisi alle donne che non avevano utilizzato TOS prima dello studio, non si è osservato un aumento evidente del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio è risultato superiore rispetto alle donne non utilizzatrici di TOS.</i>			

### Rischio di carcinoma endometriale

#### *Donne in post-menopausa con utero*

Il rischio di carcinoma endometriale è di circa 5 casi ogni 1.000 donne con utero che non utilizzano TOS.

Nelle donne con utero, l'uso di TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato a causa dell'aumento del rischio di carcinoma endometriale (vedere paragrafo 4.4).

L'aumento del rischio di carcinoma endometriale negli studi epidemiologici varia tra 5 e 55 casi aggiuntivi diagnosticati per ogni 1.000 donne di età compresa tra i 50 e i 65 anni, in funzione della durata e della dose della terapia con soli estrogeni.

L'aggiunta di un progestinico alla terapia con soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire questo aumento del rischio. Nello Studio Million Women, l'uso per cinque anni della TOS combinata (sequenziale o continuata) non ha prodotto un aumento del rischio di carcinoma endometriale (RR pari a 1,0 [0,8-1,2]).

#### Rischio di carcinoma ovarico

L'uso a lungo termine di TOS sia a base di soli estrogeni che di associazioni estrogeniche è stato associato ad un leggero aumento del rischio di carcinoma ovarico. Nello Studio Million Women l'uso per 5 anni della TOS ha portato ad 1 caso aggiuntivo su 2.500 utilizzatrici.

### Rischio di tromboembolismo venoso

La TOS è associata ad un aumento di 1,3-3 volte del rischio relativo di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tali eventi è più probabile nel primo anno d'utilizzo della terapia ormonale (vedere paragrafo 4.4). Di seguito vengono presentati i risultati degli studi WHI:

#### **Studi WHI - Rischio aggiuntivo di TEV dopo 5 anni di utilizzo di TOS**

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1.000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto di rischio e 95% CI	Casi aggiuntivi per 1.000 utilizzatrici di TOS
<b>Soli estrogeni orali*4</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Associazioni estroprogestiniche orali</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
<i>*4 Studio in donne senza utero</i>			

### Rischio di coronaropatia

- Il rischio di coronaropatia aumenta leggermente nelle utilizzatrici di TOS a base di associazioni estroprogestiniche dopo i 60 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

### Rischio di ictus ischemico

- L'uso della terapia a base di soli estrogeni e di estrogeni + progestinici è associato ad un aumento fino a 1,5 volte del rischio relativo di ictus ischemico. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'uso di TOS.

- Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata d'uso ma, poichè il rischio basale è fortemente dipendente dall'età, il rischio globale di ictus nelle donne che utilizzano TOS aumenterà con l'età; vedere paragrafo 4.4.

#### **Studi WHI associati - Rischio aggiuntivo di ictus ischemico\*5 nel corso di 5 anni di utilizzo**

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1.000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto di rischio e 95% CI	Casi aggiuntivi per 1.000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
<i>*5 Non è stata adottata una differenziazione tra ictus ischemico ed emorragico</i>			

#### 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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

## 4.9 SOVRADOSAGGIO

Gli estrogeni sono di norma ben tollerati, anche quando vengono assunti a dosi elevate.

Studi di tossicità acuta non indicano un rischio di eventi avversi acuti in caso di assunzione accidentale di una dose terapeutica giornaliera multipla. Nausea, vomito ed emorragia da sospensione possono verificarsi in alcune donne.

Gli effetti da sovradosaggio sono di solito dolorabilità mammaria, gonfiore addominale o pelvico, ansia, irritabilità. Questi sintomi scompaiono con l'interruzione del trattamento o quando la dose viene ridotta.

Il sovradosaggio è improbabile con l'applicazione transdermica. Non esiste un antidoto specifico ed il trattamento deve essere sintomatico. Il gel deve essere lavato.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 PROPRIETA' FARMACODINAMICHE

Categoria farmacoterapeutica: Estrogeni naturali e semisintetici, non associati. Codice ATC: G03CA03.

Il principio attivo di Sandrena, il 17 $\beta$ -estradiolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo umano endogeno. Esso sostituisce la perdita della produzione di estrogeno nelle donne in menopausa, alleviando i sintomi della menopausa.

Poiché gli estrogeni stimolano la crescita dell'endometrio, i loro effetti, se non contrastati, aumentano il rischio di iperplasia e cancro endometriale. L'aggiunta di un progestinico riduce notevolmente il rischio di iperplasia endometriale indotta dalla terapia estrogenica in donne non isterectomizzate.

#### Informazioni dagli studi clinici

Le proprietà farmacodinamiche di Sandrena sono simili a quelle degli estrogeni somministrati per via orale; le principali differenze rispetto alla somministrazione orale sono riconducibili al profilo farmacocinetico.

L'efficacia clinica di Sandrena nel trattamento dei sintomi della menopausa è paragonabile a quella degli estrogeni somministrati per via orale.

#### Sollievo dai sintomi dovuti a carenza di estrogeni e profili di sanguinamento

Il sollievo dai sintomi della menopausa si ottengono durante le prime settimane di trattamento.

### 5.2 PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

Sandrena è un gel alcolico contenente estradiolo. Quando il prodotto viene applicato sulla cute l'alcool evapora rapidamente e l'estradiolo viene assorbito attraverso la pelle e riversato nel circolo sanguigno. L'applicazione di Sandrena su un'area di 200-400 cm<sup>2</sup> (grandezza di una - due mani) non influenza la quantità di estradiolo assorbito. Tuttavia, se Sandrena viene applicato su aree più estese, l'assorbimento diminuisce in modo significativo. Fino ad un certo grado, comunque, l'estradiolo viene immagazzinato nel tessuto sottocutaneo dal quale viene rilasciato gradatamente nel circolo sanguigno. La somministrazione percutanea evita il metabolismo epatico di primo passaggio. Per questi motivi le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di estrogeno con Sandrena sono meno pronunciate rispetto a quelle con estrogeni somministrati per via orale.

Dosi percutanee di 0,5, 1 e 1,5 mg di estradiolo (0,5, 1,0 e 1,5 g di Sandrena) producono concentrazioni medie  $C_{max}$  nel plasma di 143, 247 e 582 pmol/l rispettivamente. Le corrispondenti concentrazioni medie  $C_{average}$  nell'intervallo fra le dosi sono 75, 124 e 210 pmol/l. Le corrispondenti concentrazioni medie  $C_{min}$  sono rispettivamente 92, 101 e 152 pmol/l.

Durante il trattamento con Sandrena, il rapporto estradiolo/estrone si mantiene tra 0,4 e 0,7, mentre in corso di trattamento con estrogeni somministrati per via orale questo rapporto scende di solito a valori inferiori a 0,2.

L'esposizione media di estradiolo allo stato-stazionario di Sandrena, confrontata con una dose equivalente di estradiolo valerato per via orale, è dell'82%.

Per il resto, il metabolismo e l'escrezione dell'estradiolo somministrato per via transdermica sono analoghi a quelli degli estrogeni naturali.

### 5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

L'estradiolo è un ormone naturale femminile di impiego clinico consolidato; pertanto non sono stati condotti studi tossicologici con Sandrena.

Gli studi necessari sugli effetti irritanti del gel sono stati condotti sul coniglio, le prove di sensibilizzazione cutanea sulla cavia.

In base ai risultati di questi studi, si può concludere che Sandrena può provocare molto raramente lieve irritazione cutanea. L'irritazione cutanea può essere ridotta variando ogni giorno la sede di applicazione del gel.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Carbomero 974P  
 Trietanolamina  
 Propilenglicole  
 Etanolo 96%  
 Acqua depurata.

### 6.2 INCOMPATIBILITA'

Non pertinente

### 6.3 PERIODO DI VALIDITA'

3 anni.

### 6.4 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### 6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

Contenitore monodose di un foglio di alluminio (PET/Alluminio/PE), fornito in confezioni da 28 o 91 contenitori monodose. E' 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

Orion Corporation  
 Orionintie 1  
 FI-02200 Espoo  
 Finlandia

**Concessionario per la vendita:**

Orion Pharma S.r.l. (Milano)

**8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

28 contenitori monodose da 1,0 g di gel: 032991034/M

91 contenitori monodose da 1,0 g di gel: 032991046/M

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

24.04.97/12.05.2010

**11. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco