Pubblicazione in GU Parte II n. 15 del 05.02.2013, in vigore dal 06.02.2013

GELESTRA 1,5 mg Gel
estradiolo

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
Ormoni sessuali per uso transdermico.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE
Terapia ormonale sostitutiva (TOS) dei sintomi derivanti da deficienza estrogenica in donne in postmenopausa.

CONTROINDICAZIONI
- Carcinoma mammario pregresso, sospetto o accertato;
- tumori maligni estrogeno-dipendenti (es. carcinoma dell'endometrio) sospetti o accertati;
- sanguinamento genitale non diagnosticato;
- iperplasia endometriale non trattata;
- tromboembolismo venoso in atto o pregresso (es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- stati trombofilici accertati (vedere "Avvertenze speciali");
- malattia tromboembolica arteriosa attiva o recente (es. angina pectoris, infarto miocardico);
- epatopatia acuta o storia di epatopatia finchè gli esami di funzionalità epatica non siano tornati nella norma;
- ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno degli eccipienti;
- porfiria.

PRECAUZIONI PER L'USO
Non applicare il prodotto sulle ghiandole mammarie e sulle mucose.

Esame medico e controlli successivi
Prima di iniziare o riprendere una terapia ormonale sostitutiva (TOS), devono essere eseguite da parte del medico un'anamnesi familiare e personale complete. Devono inoltre essere eseguite una visita generale e ginecologica (incluso l'esame di pelvi e seno), guidate dalla storia clinica e dalle controindicazioni ed avvertenze per l'uso.
Durante il trattamento sono raccomandati controlli clinici periodici di natura e frequenza adeguate al singolo caso. Le donne dovrebbero essere consigliate di riferire al proprio medico ogni cambiamento nel loro seno (vedere di seguito "Tumore al seno").
Indagini cliniche, inclusi appropriati esami strumentali come ad esempio la mammografia, devono essere eseguite in linea con i protocolli clinici correntemente accettati e le necessità cliniche del singolo caso.

Condizioni che richiedono un particolare controllo
Informare il medico nel caso in cui una delle seguenti condizioni sia presente, o sia stata presente in passato, e/o sia stata aggravata dalla gravidanza o da un precedente trattamento ormonale.
Si tenga in considerazione che queste condizioni possono ripresentarsi od aggravarsi durante il trattamento con GELESTRA:

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- leiomioma (fibroidi uterini) o endometriosi;
- fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito);
- fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti (es. ereditarietà di primo grado per carcinoma mammario);
- ipertensione;
- epatopatie (es. adenoma epatico);
- diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare;
- colelitiasi;
- emicrania o cefalea grave;
- lupus eritematoso sistemico;
- anamnesi d'iperplasia endometriale (vedere di seguito);
- epilessia;
- asma;
- otosclerosi.

Indicazioni per un'immediata sospensione del trattamento
Il trattamento con GELESTRA deve essere immediatamente sospeso nel caso venga evidenziata l'esistenza di una controindicazione (vedere "Controindicazioni") e nei seguenti casi:
- ittero o deterioramento della funzione epatica;
- aumento significativo della pressione arteriosa;
- esordio di cefalea di tipo emicranico;
- gravidanza.

INTERAZIONI
Il metabolismo degli estrogeni (e dei progestinici) 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 antinfettivi (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 come l'Hypericum perforatum possono indurre il metabolismo di estrogeni (e progestinici).
I preparati transdermici, evitando l'effetto di primo passaggio epatico, sono meno influenzati dagli induttori enzimatici rispetto ai preparati orali.
Un aumentato metabolismo di estrogeni e progestinici può determinare effetti clinici ridotti e variazioni nel profilo dei sanguinamenti uterini.

AVVERTENZE SPECIALI
GELESTRA è un medicinale a base di estrogeni da soli.
Il trattamento con GELESTRA deve essere iniziato solo in presenza di sintomi che influenzano negativamente la qualità della vita. In tutti i casi deve essere intrapresa una attenta valutazione dei rischi e dei benefici almeno su base annuale e la terapia deve essere continuata solo fino a quando i benefici superano i rischi.

Iperplasia endometriale e carcinoma endometriale

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nelle donne con utero intatto, il rischio d'iperplasia e di carcinoma endometriale aumenta in seguito alla somministrazione di estrogeni da soli per lunghi periodi. Nelle donne con utero intatto che non assumono una TOS, il rischio di carcinoma endometriale è di circa 5 casi ogni 1000 donne. L'aumento riportato del rischio di tumore endometriale in donne trattate con estrogeni da soli è di 2-12 volte maggiore di quello di donne non trattate, a seconda della durata del trattamento ed al dosaggio di estrogeni utilizzato. In seguito all'interruzione del trattamento il rischio può rimanere elevato per almeno 10 anni. L'aggiunta a GELESTRA di un medicinale a base di un progestinico per almeno 12 giorni di ogni mese/ciclo di trattamento di 28 giorni nelle donne non isterectomizzate, riduce molto questo rischio (vedere "Dose, modo e tempo di somministrazione").
Sanguinamenti da rottura e spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Informare il medico 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; informare il medico in caso di isterectomia per endometriosi, specialmente in caso di endometriosi residua, poiché in questi casi è raccomandata l'aggiunta di un medicinale a base di un progestinico alla TOS con soli estrogeni.

Tumore al seno
E' stato riportato un aumento del rischio di tumore al seno fino a 2 volte nelle donne che assumono per più di 5 anni una TOS a base di estrogeni e progestinici combinati.
Nella TOS a base di soli estrogeni, l'aumento del rischio è sostanzialmente inferiore a quello osservato nella terapia a base di estrogeni e progestinici combinati.
L'incremento del rischio diventa evidente entro alcuni anni di utilizzo ma ritorna alla situazione di base entro alcuni (massimo 5) anni dopo l'interruzione del trattamento.

La TOS, specialmente il trattamento combinato estro-progestinico, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che potrebbe influenzare negativamente l'individuazione radiologica del tumore mammario.

Carcinoma ovarico
Il carcinoma ovarico è molto più raro del tumore al seno. L'assunzione a lungo termine (almeno 5-10 anni) di TOS con estrogeni da soli è stata associata ad un lieve aumento del rischio di carcinoma ovarico. Le evidenze cliniche mostrano che 5 anni di terapia comportano la diagnosi di 1 caso aggiuntivo ogni 2500 donne che assumono una TOS.

Tromboembolismo venoso
La TOS è associata ad un aumento di 1,3 – 3 volte del rischio di sviluppare tromboembolismo venoso (cioè trombosi venosa profonda od embolia polmonare). Tale evento si manifesta nel primo anno di TOS più facilmente che in seguito.

Pazienti con stati trombofilici accertati, hanno un maggior rischio di tromboembolismo venoso. La TOS può aumentare questo rischio ed è pertanto controindicata in tali pazienti (vedere "Controindicazioni").

Fattori di rischio di tromboembolismo venoso generalmente riconosciuti includono: uso di estrogeni, età avanzata, interventi chirurgici maggiori, immobilizzazione prolungata,

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

obesità grave (BMI> 30), periodo di gravidanza e post-partum, lupus eritematoso sistemico e tumori.
Non c'è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose nel tromboembolismo venoso.
Come in tutti i pazienti operati, si deve porre una scrupolosa attenzione alle misure profilattiche per prevenire gli episodi di tromboembolismo venoso postoperatorio.
Quando si prevede un'immobilizzazione prolungata a seguito di interventi di chirurgia elettiva, è raccomandabile sospendere temporaneamente la TOS 4-6 settimane prima dell'intervento. La TOS non dovrebbe riprendere se non dopo la completa mobilizzazione della paziente.

Informi il medico in presenza di un caso di trombosi in giovane età entro il primo grado di parentela; il medico potrà offrirle uno screening previa avvertenza sulle limitazioni di tale indagine (solo una parte dei difetti trombofilici possono essere identificati dalle metodiche diagnostiche disponibili).

La TOS è controindicata nelle pazienti in cui venga identificata la presenza di un difetto trombofilico con una storia familiare positiva o se il difetto è grave (es. carenze di antitrombina, proteina S, proteina C o una combinazione di difetti).

Le donne già in trattamento con anticoagulanti richiedono un accertamento accurato del rapporto rischio-beneficio della TOS.

Se si sviluppa una tromboembolia venosa dopo l'inizio della terapia, la somministrazione del farmaco deve essere sospesa. Contatti immediatamente il medico in caso di sintomi potenzialmente dovuti a tromboembolismo venoso (es. arto inferiore gonfio e dolente, improvviso dolore toracico, dispnea).

Patologia cardiaca coronarica
Le evidenze cliniche non mostrano alcun beneficio cardiovascolare in donne con o senza patologia cardiaca coronarica che abbiano assunto una TOS con estrogeni da soli o con combinazioni estroprogestiniche.
Nelle donne di età superiore a 60 anni, l'assunzione di una TOS a base di combinazioni estro progestiniche è associata ad un lieve aumento del rischio di patologia cardiaca coronarica mentre non vi sono evidenze cliniche di un aumentato rischio in donne isterectomizzate che hanno ricevuto una TOS con estrogeni da soli.

Ictus ischemico
La TOS con estrogeni da soli o con combinazioni estroprogestiniche è associata con un aumento fino a 1,5 volte del rischio di ictus ischemico. Il rischio di ictus in donne che ricevono una TOS aumenta con l'età.

Altre condizioni
Informare il medico in caso di disfunzione renale o cardiaca poiché gli estrogeni possono causare ritenzione idrica.
Informare il medico in caso di ipertrigliceridemia poiché gli estrogeni, in questa condizione, possono determinare importanti aumenti dei trigliceridi plasmatici e conseguente pancreatite.
Gli estrogeni aumentano i livelli della globulina legante l'ormone tiroideo (TBG), con conseguente aumento dei livelli di ormone tiroideo totale circolante.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Altre proteine leganti, come la corticoglobulina (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), possono essere aumentate e determinare un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e steroidi sessuali. Le frazioni ormonali libere o biologicamente attive sono immodificate.
Altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa I antitripsina, ceruloplasmina).
La TOS non determina un miglioramento della funzione cognitiva. Sembra probabile un rischio aumentato di demenza in donne che hanno iniziato un trattamento continuo con estrogeni da soli o con combinazioni estro-progestiniche dopo i 65 anni.

Gravidanza e allattamento
Gravidanza: GELESTRA 1,5 mg gel non è indicato in gravidanza. In caso di gravidanza durante il trattamento con GELESTRA, il trattamento deve essere interrotto immediatamente. Fino ad oggi, i risultati della maggior parte degli studi epidemiologici relativi all'esposizione accidentale del feto agli estrogeni non indicano effetti fetotossici o teratogenici.
Allattamento: GELESTRA non è indicato durante l'allattamento.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Sulla base delle conoscenze farmacodinamiche non sono previsti effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

Avvertenze relative agli eccipienti
I paraidrossibenzoati contenuti nel medicinale possono causare reazioni allergiche.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
Per l'inizio e la continuazione del trattamento deve essere impiegata la dose minima efficace per il più breve periodo di tempo (vedere "Avvertenze speciali"). Normalmente si applicano 1,5 mg di estradiolo (pari al contenuto di una bustina da 2,5 g di gel) una volta al giorno. Nei casi gravi la posologia può essere aumentata fino a 3 mg di estradiolo (pari al contenuto di due bustine da 2,5 g di gel) sempre una volta al giorno.
Il dosaggio può essere adattato individualmente durante il trattamento in rapporto all'efficacia o ai sintomi da sovradosaggio (comparsa di tensione mammaria e/o sanguinamenti vaginali).
L'applicazione del farmaco può essere ciclica (3 settimane di applicazione seguite da 1 settimana di sospensione) oppure continua, a seconda del giudizio del medico.
Nelle donne con utero intatto, é necessario associare all'applicazione del gel l'assunzione di un progestinico negli ultimi 12-14 giorni di ogni mese/ciclo di 28 giorni (vedere "Avvertenze Speciali").
A meno che non vi sia una precedente diagnosi di endometriosi, l'aggiunta di un progestinico non è raccomandata in donne senza utero (vedere "Avvertenze Speciali").
Al mattino, dopo la toilette quotidiana, GELESTRA può essere applicato sulle seguenti aree corporee: braccia e spalle, parte interna delle cosce, addome e collo, avendo cura di evitare le ghiandole mammarie e la mucosa vaginale. Al fine di ottenere un passaggio ottimale di principio attivo attraverso l'epidermide, si consiglia di applicare GELESTRA con un leggero massaggio.

Dimenticanza di un'applicazione: se viene dimenticata un'applicazione, questa deve essere effettuata entro 12 ore dall'orario consueto; nel caso fossero passate più di 12 ore,

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

è opportuno non effettuare l'applicazione prevista ed effettuarla il giorno seguente all'ora usuale. La mancata applicazione di una o più dosi può aumentare la probabilità che si verifichi un sanguinamento da rottura o uno spotting.

SOVRADOSAGGIO
Sintomi da sovradosaggio sono rappresentati da tensione mammaria e/o insorgenza di sanguinamenti vaginali, ritenzione di liquidi e gonfiore addominale. In questi casi dovrebbe essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio.

EFFETTI INDESIDERATI
Come tutti i medicinali, GELESTRA può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati che possono manifestarsi durante la TOS con estrogeni sono i seguenti:

Disturbi del sistema nervoso
Cefalea, emicrania, peggioramento di uno stato epilettico.

Disturbi psichiatrici
Variazioni della libido e dell'umore.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Nausea, vomito, dolori crampiformi allo stomaco, gonfiore addominale.

Disturbi epatobiliari
Alterazioni della funzionalità epatica e biliare.

Disturbi del sistema circolatorio
Ipertensione.

Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo
Orticaria.

Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella
Tensione mammaria, sanguinamento vaginale inatteso o spotting.

Disturbi generali e condizioni relative alla sede di applicazione
Edema, aumento del peso corporeo, pesantezza degli arti inferiori, affaticamento.

Rischio di tumore al seno
Le evidenze cliniche suggeriscono complessivamente un aumento del rischio di tumore al seno in donne che assumono estrogeni da soli o in associazione con progestinici; l'incremento di tale rischio dipende dalla durata della TOS (vedere "Avvertenze Speciali").

Rischio di carcinoma endometriale
Nelle donne in post-menopausa con utero intatto, l'assunzione di una TOS a base di soli estrogeni non è raccomandata in quanto aumenta il rischio di carcinoma endometriale (vedere "Avvertenze speciali").

Rischio di carcinoma ovarico

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

L'assunzione per lunghi periodi di una TOS, sia a base di estrogeni da soli che di combinazioni estro-progestiniche, è stata associata ad un lieve aumento del rischio di carcinoma ovarico (vedere "Avvertenze speciali").

Rischio di tromboembolismo venoso
L'assunzione di una TOS è associata con un aumento del rischio relativo di insorgenza di tromboembolismo venoso. Tale evento può verificarsi più facilmente nel primo anno di terapia (vedere "Avvertenze speciali").

Rischio di patologia cardiaca coronarica
Il rischio relativo di patologia cardiaca coronarica aumenta leggermente durante una TOS con combinazioni estro-progestiniche (vedere "Avvertenze speciali").

Rischio di ictus ischemico
La TOS con estrogeni da soli o con combinazioni estro-progestiniche è associata con un aumento del rischio di ictus ischemico (vedere "Avvertenze speciali").

Sono state riportate altre reazioni avverse associate alla TOS con associazioni estro-progestiniche:

- colecistopatie;
- disturbi della cute e del sottocute: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare;
- probabile demenza in età superiore ai 65 anni (vedere "Avvertenze speciali").

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista..

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione. La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.
ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

COMPOSIZIONE
Una bustina da 2,5 g di gel contiene:
Principio attivo: estradiolo 1,5 mg (pari anidro)
Eccipienti: carbossipolimetilene, alcool, metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, trietanolamina, acqua depurata.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
Gel - 28 bustine da 2,5 g.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
ABIOGEN PHARMA S.p.A. Via Meucci 36 – Ospedaletto – Pisa

PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Pubblicazione in GU Parte II n. 15 del 05.02.2013, in vigore dal 06.02.2013

ABIOGEN PHARMA S.p.A. Via Meucci, 36 – Ospedaletto – Pisa

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Febbraio 2013

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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