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

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GELESTRA 1,5 mg gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina da 2,5 g di gel contiene:
Principio attivo: Estradiolo 1,5 mg (pari anidro)

Per gli eccipienti, vedere sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Per l'inizio e la continuazione del trattamento dei sintomi della post-menopausa, deve essere impiegata la dose minima efficace per il più breve periodo di tempo (vedere sezione 4.4).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 sezione 4.4).
A meno che non vi sia una precedente diagnosi di endometriosi, l'aggiunta di un progestinico non e' raccomandata in donne senza utero (vedere sezione 4.4).
Al mattino, dopo la toilette quotidiana, la paziente può applicare il gel 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 il gel con leggero massaggio.

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).

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

4.3. 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 (es. carenza di proteina C, di proteina S o antitrombina - vedere sezione 4.4);
- 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.

4.4. Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego

Per il trattamento dei sintomi della post-menopausa, la TOS deve essere iniziata 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 TOS deve essere continuata solo fino a quando i benefici superano i rischi.
Non applicare il prodotto sulle ghiandole mammarie e sulle mucose.

Le evidenze riguardanti il rischio associato alla TOS nel trattamento della menopausa prematura sono limitate. Comunque, a causa del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto rischio-beneficio per queste pazienti può essere più favorevole rispetto a quello di donne più anziane.

Esame medico e controlli successivi
Prima di iniziare o riprendere una 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.

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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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, la paziente deve essere seguita strettamente. Si tenga in considerazione che queste condizioni possono ripresentarsi od aggravarsi durante il trattamento con GELESTRA:

- 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 deve essere immediatamente sospeso nel caso venga evidenziata l'esistenza di una controindicazione e nei seguenti casi:

- ittero o deterioramento della funzione epatica;
- aumento significativo della pressione arteriosa;
- esordio di cefalea di tipo emicranico;
- gravidanza.

Iperplasia endometriale e carcinoma

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. 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 (vedere sezione

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).

4.8).In seguito all'interruzione del trattamento il rischio può rimanere elevato per almeno 10 anni. L'aggiunta di un progestinico per almeno 12 giorni di ogni mese/ciclo di 28 giorni nelle donne non isterectomizzate, riduce molto questo rischio.

Sanguinamenti da rottura 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. L'aggiunta di progestinici alla TOS con soli estrogeni è pertanto raccomandata nelle donne sottoposte ad isterectomia per endometriosi, specialmente in caso di endometriosi residua.

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.

Terapia combinata estrogeno-progestinico
Uno studio randomizzato controllato con placebo, il Women's Health Initiative (WHI) study, e studi epidemiologici,concordano nel riportare un aumento del rischio di tumore mammario, in donne che hanno ricevuto una TOS con combinazioni estro progestiniche, che diventa evidente dopo circa 3 anni di trattamento (vedere sezione 4.8).

Terapia con estrogeni da soli
Lo studio WHI non riporta un aumento del rischio di tumore mammario in donne isterectomizzate che hanno ricevuto una TOS con estrogeni da soli. Studi osservazionali mostrano in generale un lieve aumento del rischio di diagnosi di tumore al seno che è sostanzialmente inferiore a quello riscontrato in donne che hanno ricevuto una TOS con combinazioni estro-progestiniche (vedere sezione 4.8).

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 e 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

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).

lieve aumento de rischio di carcinoma ovarico (vedere sezione 4.8). Alcuni studi, compreso lo studio WHI, suggeriscono che l'assunzione a lungo termine di TOS con combinazioni estro-progestiniche possa presentare un rischio simile o lievemente inferiore (vedere sezione 4.8).

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 (vedere sezione 4.8).

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 sezione 4.3).

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

Alle donne che non hanno una storia personale positiva di tromboembolismo venoso ma che presentano un eredità di primo grado per trombosi in giovane età, può essere offerto uno screening previa avvertenza sulle limitazioni di tale screening (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. Le pazienti devono essere avvisate di mettersi in contatto col proprio medico immediatamente in caso di

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).

sintomi potenzialmente dovuti a tromboembolismo venoso (es. arto inferiore gonfio e dolente, improvviso dolore toracico, dispnea).

Patologia cardiaca coronarica
Studi clinici randomizzati controllati non evidenziano alcun beneficio cardiovascolare in donne con o senza patologia cardiaca coronarica che abbiano assunto una TOS con estrogeni da soli o con combinazioni estro-progestiniche.

Terapia combinata estrogeno-progestinica
Il rischio relativo di patologia cardiaca coronarica aumenta leggermente durante una TOS con combinazioni estro-progestiniche. Considerando che il rischio assoluto di patologia cardiaca coronarica è fortemente dipendente dall'età, il numero di casi aggiuntivi dovuti all'uso di combinazioni estro progestiniche è molto basso in donne sane in menopausa recente ma aumenterà in caso di età più avanzata.

Terapia con estrogeni da soli
Studi clinici randomizzati controllati non evidenziano un aumentato rischio di patologia cardiaca coronarica in donne isterectomizzate che hanno ricevuto una TOS con estrogeni da soli.

Rischio di ictus ischemico
La TOS con estrogeni da soli o con combinazioni estro-progestiniche è associata con un aumento fino a 1,5 volte del rischio di ictus ischemico. Il rischio relativo non varia con l'età o dal tempo della menopausa. Comunque, poiché il rischio innato di ictus dipende fortemente dall'età, il rischio complessivo di ictus in donne che ricevono una TOS aumenterà con l'età (vedere sezione 4.8).

Altre condizioni
Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica, e pertanto pazienti con disfunzione renale o cardiaca devono essere accuratamente valutate.
Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite strettamente durante terapia estrogenica o TOS poiché in questa condizione sono stati riportati casi di importanti aumenti dei trigliceridi plasmatici e conseguente pancreatite a seguito di terapia estrogenica.
Gli estrogeni aumentano i livelli di TBG, la globulina legante l'ormone tiroideo, con conseguente aumento dei livelli di ormone tiroideo totale circolante misurato da PBI, T4 (metodo su colonna o RIA) o T3 (metodo RIA). La captazione di T3 è ridotta, a riflettere l'aumento di TBG. Le frazioni libere di T3 e T4 non sono modificate. 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

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).

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 estroprogestiniche dopo i 65 anni.

4.5. 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 puo' determinare effetti clinici ridotti e variazioni nel profilo dei sanguinamenti uterini.

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza

GELESTRA 1,5 mg gel non è indicato in gravidanza. In caso di gravidanza durante il trattamento con Gelestra 1,5 mg gel, 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 1,5 mg gel non è indicato durante l’allattamento.

4.7. 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.

4.8. Effetti indesiderati

L’esperienza successiva alla commercializzazione del medicinale mostra che GELESTRA è ben tollerato. Gli effetti indesiderati che tuttavia possono manifestarsi durante la TOS con estrogeni sono i seguenti:

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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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.
Il livello di rischio è dipendente dalla durata della TOS (vedere paragrafo 4.4).
Si riportano di seguito i risultati del più vasto studio randomizzato controllato verso placebo, il Women's Health Iniziative (WHI), e del più vasto studio epidemiologico, il Million Women Study (MWS).

Million Women Study (MWS) – stima del rischio di tumore al seno dopo 5 anni di terapia

Fascia di età (anni)	Casi addizionali per 1000 donne che non hanno ricevuto una	Rapporto di Rischio # (IC 95%)	Casi addizionali per 1000 donne che hanno ricevuto una TOS per un periodo di 5 anni (IC 95%)

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).

	TOS per un periodo di 5 anni		
		TOS con soli estrogeni	
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
		TOS combinata a base di estrogeni e progestinici	
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
# Rapporto di Rischio globale. Il rapporto di rischio non è costante ma aumenterà con l'aumentare della durata della TOS.			

Women's Health Iniziative (WHI) studies – stima del rischio di tumore al seno dopo 5 anni di terapia

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne per un periodo di 5 anni (braccio pacebo)	Rapporto di Rischio (IC 95%)	Casi addizionali per 1000 donne che hanno ricevuto una TOS per un periodo di 5 anni (IC 95%)
		TOS con soli estrogeni (ECE)	
50-79	21	0.8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)
		TOS combinata estrogeno/progestinica (ECE + MPA) #	
50-79	14	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
# Quando l'analisi è stata ristretta a donne che non avevano ricevuto una TOS prima dello studio, non vi era un aumento apparente del rischio durante i primi 5 anni di trattamento; dopo 5 anni, il rischio era più alto di quello riscontrato nelle donne non in trattamento.			

<u>Rischio di carcinoma endometriale</u>

<u>Donne in post-menopausa con utero intatto</u>
Nelle donne con utero intatto che non assumono una TOS, il rischio di carcinoma endometriale è di circa 5 casi ogni 1000 donne.
Nelle donne 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 sezione 4.4). Secondo i dati di studi epidemiologici, l'aumento del rischio di carcinoma endometriale dipende dalla durata della TOS a base di soli estrogeni e dal dosaggio utilizzato e varia tra 5 e 55 casi aggiuntivi diagnosticati ogni 1000 donne di età compresa tra 50 e 65 anni.
L'aggiunta di un progestinico per almeno 12 giorni alla terapia a base di soli estrogeni può prevenire questo aumento del rischio. Nel Million Women Study

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).

(MWS), l'assunzione di una TOS combinata non ha aumentato il rischio di carcinoma endometriale (RR=1 (0.8-1.2)).

Rischio di carcinoma ovarico

L'assunzione per lunghi periodi di una TOS, sia a base di estrogeni da soli che di combinazioni estro progestiniche, è stato associata ad un lieve aumento del rischio di carcinoma ovarico. Nel Million Women Study (MWS), 5 anni di terapia ha comportato la diagnosi di 1 caso aggiuntivo ogni 2500 donne che assumevano una TOS.

Rischio di tromboembolismo venoso

L'assunzione di una TOS è associata con un aumento di 1,3 – 3 volte del rischio relativo di insorgenza di tromboembolismo venoso (es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare). Tale evento può verificarsi più facilmente nel primo anno di terapia (vedere sezione 4.4). Si riportano di seguito i risultati delo studio WHI:

Women's Health Iniziative (WHI) studies – rischio addizionale di tromboembolismo venoso in 5 anni di terapia

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne per un periodo di 5 anni (braccio pacebo)	Rapporto di Rischio (IC 95%)	Casi addizionali per 1000 donne che hanno ricevuto una TOS (IC 95%)
TOS con soli estrogeni			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
TOS combinata estrogeno/progestinica			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

Rischio di patologia cardiaca coronarica

Nelle donne di età superiore a 60 anni, l'assunzione di una TOS a base di combinazioni estro progestiniche è associato ad un lieve aumento del rischio di patologia cardiaca coronarica (vedere sezione 4.4).

Rischio di ictus ischemico

L'assunzione di una TOS, sia a base di estrogeni da soli che di combinazioni estro progestiniche, è associato ad un aumento fino a 1.5 volte del rischio di ictus ischemico. Il rischio di ictus emorragico non aumenta nel corso di una TOS.

Il rischio relativo non è dipendente dall'età o dalla durata del trattamento. Tuttavia, considerando che il rischio di base dipende fortemente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che ricevono una TOS aumenterà con l'età (vedere sezione 4.4).

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).

Women's Health Iniziative (WHI) studies – rischio addizionale di ictus ischemico in 5 anni di terapia

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne per un periodo di 5 anni (braccio pacebo)	Rapporto di Rischio (IC 95%)	Casi addizionali per 1000 donne che hanno ricevuto una TOS (IC 95%)
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

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 sezione 4.4).

4.9. 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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale – Estrogeni naturali e semisintetici, non associati.
Codice ATC: G03CA03
Il principio attivo, il 17β-estradiolo sintetico, e' chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Rimpiazza la perdita di produzione estrogenica nelle donne in menopausa ed allevia i sintomi menopausali.
I dati relativi alla efficacia del 17β-estradiolo nel trattamento della sindrome climaterica sono reperibili negli studi di farmacologia clinica essendo tale patologia peculiare della specie umana.
L'azione farmacologica degli estrogeni si esplica a livello intracellulare. Gli estrogeni, come tutti gli ormoni steroidei, penetrano all'interno delle cellule attraverso un meccanismo di diffusione passiva; nel citoplasma si legano a recettori specifici dando luogo a complessi che stimolano la sintesi di DNA e la sintesi proteica. Tali recettori si situano in diversi organi ed apparati: apparato uro-genitale, ghiandola mammaria, fegato, sistema ipotalamo-ipofisario, osteoblasti. A livello recettoriale l'estrogeno più attivo é il 17 β-estradiolo, prodotto dal menarca alla menopausa dai follicoli ovarici. Dopo la menopausa, quando le ovaie hanno cessato la loro funzione, solo piccole quantità di estradiolo vengono prodotte a partire

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).

dall'estrone per azione dell'enzima 17β-idrossisteroidodeidrogenasi, presente soprattutto nel fegato e nel tessuto adiposo. Il conseguente ipoestrogenismo comporta l'insorgenza in molte donne di disturbi vasomotori e della termoregolazione (hot flush), disturbi del sonno e dell'umore, progressiva ipotrofia dell'apparato urogenitale. Inoltre, la riduzione dei tassi plasmatici di estradiolo comporta anche una accelerata perdita di massa ossea che si manifesta, in un numero considerevole di donne, con osteoporosi soprattutto a carico del distretto vertebrale. Il ripristino di livelli ematici estrogenici analoghi a quelli presenti durante la vita fertile, può in gran parte eliminare o comunque ridurre questi disturbi.
In seguito a somministrazione orale, la concentrazione di estrogeno nella circolazione portale è incrementata e questo determina una stimolazione del metabolismo epatico: aumenta la produzione epatica di proteine di coniugazione (globuline leganti gli ormoni sessuali), di tiroxina, cortisolo e di substrato reninico, nonché la sintesi di fattori della coagulazione. Queste alterazioni metaboliche possono determinare disfunzioni a livello epatico e circolatorio con aumento del rischio di insufficienza epatica, tromboflebite, ipertensione e alterazioni della funzione di coagulazione.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

A causa delle modalità di somministrazione del prodotto ed in relazione al fatto che esistono notevoli differenze tra la struttura della cute umana e quella degli animali da esperimento, non esistono dati di cinetica animale sulla formulazione in gel. Tuttavia sono disponibili studi di farmacocinetica nella donna dopo somministrazione singola e ripetuta.
La via di somministrazione cutanea consente il by-pass della circolazione portale, con relativa diminuzione del carico di attività sul fegato. Inoltre, riducendo la metabolizzazione dell'ormone da first-pass epatico, sono necessarie dosi più basse rispetto alle orali, per poter raggiungere livelli ematici di estradiolemia fisiologici e un altrettanto fisiologico rapporto E2/E1. Infatti, mediante l'assorbimento attraverso la cute, il 17-β-estradiolo viene accumulato nello strato corneo che funziona da recervoir con successiva diffusione sistemica lenta per passaggio nel sistema vascolare dermico. Utilizzando 2,5 g di gel al giorno, si ottiene una concentrazione plasmatica massima (Cmax) di 17-β-estradiolo pari a 69,4 pg/ml e una $AUC_{(0-72)}$ media di 2518 [(pg/ml)*h]. Il rapporto estradiolo/estrone nel plasma ritorna al valore premenopausale intorno a 1.

5.3. Dati preclinici sulla sicurezza

Essendo il 17- β-estradiolo un ormone e poiché le concentrazioni ematiche raggiunte durante il trattamento non superano quelle fisiologiche della premenopausa, sono da escludere effetti tossici sostanziali. Inoltre la formulazione percutanea, evitando il first-pass epatico, consente di ridurre ulteriormente il sovraccarico metabolico a livello del fegato.
La formulazione in gel a base di 17-β-estradiolo é stata saggiata relativamente alla tollerabilità locale dopo applicazione cutanea in modelli animali. Il prodotto non ha

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).
Agenzia Italiana del Farmaco

mostrato alcun effetto sensibilizzante né dopo somministrazione unica, né dopo applicazioni prolungate. Nessun segno di eritema od edema locali sono stati osservati dopo l'applicazione cutanea nel coniglio di dosi pari ad 8 volte quella proposta per l'uso clinico.
Anche studi di sensibilizzazione dopo inoculazione intradermica nella cavia non hanno mostrato alcuna alterazione. Negli stessi test sono anche stati valutati eventuali effetti collaterali a livello sistemico; sono state riscontrate lievi alterazioni morfofunzionali a carico dell'endometrio, imputabili all'azione farmacologica dell'ormone sul suo tessuto bersaglio.
Infine non sono stati riscontrati segni di sensibilizzazione neppure dopo esposizione alla luce UV-A delle parti precedentemente trattate col prodotto, in un test di fotosensibilizzazione nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti
Carbossipolimetilene, alcool, metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, trietanolamina, acqua depurata.

6.2. Incompatibilità
Nessuna.

6.3. Periodo di validità
A confezionamento integro: 3 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione
Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore
Confezione contenente 28 bustine da 2,5 g di gel.
Le bustine sono costituite da poliestere/alluminio/politene.

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC n° 033406012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Dicembre 1999 / Dicembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:
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).

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

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).