

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Colpotrophine 10 mg/g crema vaginale  
Colpotrophine 10 mg capsule vaginali

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Colpotrophine 10 mg/g crema vaginale:  
100 g di crema contengono 1 g di promestriene.

Eccipienti con effetti noti: metile paraidrossibenzoato sodico, propile paraidrossibenzoato sodico.

Colpotrophine 10 mg capsule vaginali:  
Ogni capsula contiene 10 mg di promestriene.

Eccipienti con effetti noti: metile paraidrossibenzoato sodico, propile paraidrossibenzoato sodico.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Crema vaginale.  
Capsule vaginali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Stati atrofici e distrofici vulvo-cervico-vaginali (vaginiti da carenza estrogena, vulvo-vaginite senile, prurito vulvare, craurosi vulvare, ecc.).  
Ritardi di cicatrizzazione cervico-vaginale e vulvare nel post-partum, in chirurgia ginecologica, ecc.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Colpotrophine 10 mg/g crema vaginale:  
Applicare sulla zona da trattare 1 - 2 volte al giorno 1 g di crema per cicli di trattamento di 20 giorni. Nell'applicazione esterna far seguire un leggero massaggio; nell'uso endovaginale avvalersi dell'apposito applicatore tarato per contenere 1 g di crema.

*Istruzioni per l'uso dell'applicatore:*

Avvitare l'applicatore sul tubo aperto.

Riempire l'applicatore, praticando una leggera pressione sul tubo, fino all'arresto dello stantuffo in corrispondenza del segno. In tal modo l'applicatore si sarà riempito con 1 g di crema.

Svitare l'applicatore ed introdurlo profondamente in vagina: svuotarlo quindi, praticando una decisa pressione sullo stantuffo.

Dopo l'uso lavare accuratamente l'applicatore con acqua tiepida, provvedendo a sfilare lo stantuffo dal corpo dell'applicatore stesso spingendo dalla parte opposta a quella di riempimento.

Dopo l'uso l'applicatore va smontato e lavato con acqua tiepida.

Colpotrophine 10 mg capsule vaginali:

1 capsula al giorno introdotta profondamente in vagina per cicli di trattamento di 20 giorni.

All'inizio e durante il trattamento dei sintomi della postmenopausa, deve essere usata la più bassa dose efficace per il più breve periodo possibile (vedere anche paragrafo 4.4).

Per gli estrogeni ad applicazione vaginale, per i quali l'esposizione sistemica rimane entro il normale range postmenopausale, non è raccomandata l'aggiunta di progestinico (vedere anche paragrafo 4.4).

### 4.3. Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo, ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- in combinazione con preservativi in lattice (solo per le capsule vaginali);
- cancro della mammella accertato, pregresso o sospetto;
- neoplasie maligne estrogeno dipendenti accertate o sospette (ad es. cancro dell'endometrio);
- iperplasia dell'endometrio non trattata;
- emorragia genitale non diagnosticata;
- nefropatia e patologia cardiaca gravi;
- patologia epatica acuta o pregressa finché gli esami di funzionalità epatica non siano tornati nella norma;
- tromboflebite;
- tromboembolia venosa pregressa o in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- disturbi trombofilici accertati (ad es. carenza di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4);
- tromboembolismo arterioso in atto o recente (ad es. angina pectoris, infarto miocardico);
- gravidanza accertata o presunta;
- durante l'allattamento;
- porfiria.

### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali, la terapia locale con estrogeni deve essere iniziata solo in presenza di sintomi che influenzano negativamente la qualità della vita. In tutti i casi deve essere effettuata almeno annualmente un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici e la Terapia Ormonale Sostitutiva deve essere protratta solo fino a quando i benefici superino i rischi.

Le evidenze riguardanti i rischi associati alla Terapia Ormonale Sostitutiva nel trattamento della menopausa precoce sono limitate. Dato il basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto tra i benefici ed i rischi per queste donne può essere più favorevole rispetto alle donne più anziane.

#### **Esame clinico e controlli medici:**

Prima di iniziare o riprendere una terapia ormonale sostitutiva si deve effettuare una completa anamnesi personale e familiare della paziente, anche per escludere la presenza di una gravidanza. L'esame obiettivo (compreso quello della pelvi e del seno) deve essere condotto tenendo presente la storia clinica, le controindicazioni e le precauzioni d'impiego. Durante il trattamento, si raccomanda di effettuare controlli periodici la cui natura e frequenza vanno stabilite in funzione di ciascuna paziente.

Le donne devono essere informate su quali cambiamenti a livello mammario devono essere segnalati al proprio medico curante o al personale sanitario (vedere "Cancro al seno" più avanti).

Gli esami, compresi quelli diagnostici per immagini come ad es. la mammografia, devono essere condotti in conformità alle attuali prassi di screening accettate, modificate in base alle necessità cliniche individuali.

È consigliabile cautela nel prescrivere promestriene a donne con anamnesi familiare di carcinoma mammario e mastopatia fibrocistica.

È opportuno eseguire un PAP test ed escludere i casi sospetti o accertati di displasia.

#### **Condizioni che richiedono uno stretto controllo medico**

Se una delle seguenti condizioni è presente, si è presentata in passato e/o si è aggravata durante una gravidanza o un trattamento ormonale precedente, la paziente deve essere sottoposta a stretto controllo medico. Si deve tenere conto che le patologie elencate qui di seguito possono ripresentarsi o peggiorare durante la terapia con promestriene, in particolare:

- leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi;
- fattori di rischio per disturbi tromboembolici (si veda di seguito);
- fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti (ad es. parenti di primo grado con cancro della mammella);
- ipertensione;
- alterazioni epatiche (es. adenoma del fegato);
- diabete mellito con o senza interessamento vascolare (nelle donne diabetiche occorre adottare opportune misure precauzionali in quanto gli estrogeni possono ridurre la tolleranza al glucosio);
- colelitiasi;
- emicrania o (grave) cefalea;
- lupus eritematoso sistemico;
- storia d'iperplasia dell'endometrio (si veda di seguito);
- epilessia;
- asma;
- otosclerosi;
- cardiopatie
- nefropatia;
- grave depressione in atto o pregressa.

L'assorbimento sistemico del promestriene durante la somministrazione locale a livello vaginale è minimo (vedere paragrafo 5.2 del RCP), pertanto la ricorrenza o il peggioramento delle condizioni sopra elencate è meno probabile che nel corso di un trattamento sistemico con estrogeni.

#### **Ragioni per una sospensione immediata della terapia**

La terapia deve essere interrotta immediatamente qualora si manifestino controindicazioni o si verificano le seguenti condizioni:

- ittero o alterazione della funzionalità epatica, ittero colestatico specialmente in pazienti con storia di ittero gravidico;
- aumento significativo della pressione arteriosa in soggetti precedentemente normo- o ipotesici;
- nuovo attacco di cefalea tipo emicrania;
- gravidanza;
- primi segni di disturbi trombotici o embolici;
- primi segni di ipercalcemia in donne affette da carcinoma mammario.

*I rischi seguenti sono stati associati alla Terapia Ormonale Sostitutiva sistemica e, in misura minore, si applicano ai prodotti a base di estrogeni ad applicazione vaginale per i quali l'esposizione sistemica rimane entro il normale range postmenopausale. Comunque, tali rischi devono essere tenuti in considerazione in caso di uso ripetuto o a lungo termine di questo prodotto.*

#### **Iperplasia e carcinoma endometriale**

Il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale in corso di trattamento per via orale con estrogeni dipende sia dalla durata del trattamento che dalla dose di estrogeni.

Nelle donne con un utero intatto tale rischio risulta aumentato quando la terapia sistemica, a base di estrogeni, è somministrata da sola per periodi prolungati.

L'aumento del rischio di iperplasia endometriale e cancro uterino non è stato attribuito al trattamento con promestriene per uso vaginale.

Tuttavia, la sicurezza sull'endometrio a seguito di un uso a lungo termine (più di un anno) o ripetuto di estrogeno ad applicazione vaginale è incerta, pertanto, qualora fosse necessario un trattamento continuato, sono raccomandati controlli periodici, dando particolare attenzione a tutti i sintomi che possano suggerire iperplasia dell'endometrio o un cancro dell'endometrio.

Il trattamento, se ripetuto, deve essere rivalutato almeno annualmente.

Per gli estrogeni ad applicazione vaginale, per i quali l'esposizione sistemica rimane entro il normale range postmenopausale, non è raccomandata l'aggiunta di progestinico.

Se, in qualsiasi momento del trattamento, dovessero comparire sanguinamento o spotting si devono ricercarne le ragioni, ricorrendo anche ad una biopsia dell'endometrio, per escludere una neoplasia maligna a carico dell'endometrio.

Si deve raccomandare alle pazienti di consultare il proprio medico qualora dovessero comparire sanguinamento o spotting durante il trattamento con promestriene.

Una stimolazione estrogenica non bilanciata può portare alla trasformazione premaligna o maligna di foci residui di endometriosi. È consigliato un attento monitoraggio quando si usa questo farmaco nelle donne che hanno subito isterectomia per endometriosi, che presentino endometriosi residua.

### **Cancro al seno, uterino e ovarico**

Il trattamento sistemico con estrogeni può aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro, in particolare quello dell'utero, dell'ovaio e della mammella. Per il promestriene, il cui assorbimento sistemico durante la somministrazione locale a livello vaginale è minimo, non è previsto un aumento del rischio di cancro.

#### *Cancro al seno*

L'evidenza globale suggerisce un rischio aumentato di cancro al seno in donne che assumono Terapia Ormonale Sostitutiva sistemica a base della combinazione estrogeno-progestinico e possibilmente anche a base di solo estrogeno. Tale aumento del rischio dipende dalla durata della Terapia Ormonale Sostitutiva. L'aumento del rischio è evidente entro pochi anni dall'inizio della terapia, ma ritorna ai livelli basali entro pochi anni (al massimo 5 anni) dopo la sospensione della terapia.

#### *Cancro ovarico*

Il cancro ovarico è molto più raro del cancro al seno. Le evidenze epidemiologiche derivanti da un'ampia metanalisi suggeriscono un leggero aumento del rischio nelle donne che assumono una Terapia Ormonale Sostitutiva sistemica a base di solo estrogeno. Tale aumento è evidente entro 5 anni dall'inizio della terapia e diminuisce nel tempo dopo la sospensione della stessa.

### **Tromboembolia venosa, ictus ischemico e malattia coronarica**

La Terapia Ormonale Sostitutiva sistemica è associata ad un rischio 1,3-3 volte superiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), vale a dire trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tale evento è più probabile nel primo anno di Terapia Ormonale Sostitutiva rispetto ai successivi (vedere il paragrafo. 4.8 "Effetti indesiderati").

I pazienti con condizioni trombofiliche note hanno un rischio maggiore di sviluppare TEV, e la Terapia Ormonale Sostitutiva può incrementare questo rischio. Di conseguenza, la Terapia Ormonale Sostitutiva è controindicata in questi pazienti (vedere paragrafo. 4.3 "Controindicazioni").

Tra i fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV sono inclusi: uso di estrogeni a livello sistemico, età avanzata, interventi di chirurgia maggiore, immobilità prolungata, obesità grave (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), gravidanza/periodo postpartum, lupus eritematoso sistemico (LES) e cancro. Non esiste unanimità di pareri sul possibile ruolo svolto dalle vene varicose nella TEV.

Come in tutti i pazienti sottoposti ad un intervento chirurgico, nella fase postoperatoria è necessario prendere in considerazione misure profilattiche per prevenire la TEV. Si raccomanda di sospendere temporaneamente la Terapia Ormonale Sostitutiva da 4 a 6 settimane prima degli interventi di chirurgia elettiva a seguito dei quali sia necessaria l'immobilizzazione prolungata. Il trattamento non deve essere ripreso fino a quando la paziente non sarà completamente riabilitata.

Nelle donne che non hanno anamnesi di TEV, ma con un parente di primo grado che ha sofferto di trombosi in giovane età, può essere presa in considerazione la possibilità di uno screening dopo aver spiegato attentamente alla paziente le limitazioni di tale metodica (solo una percentuale di difetti trombofilici è identificata mediante screening).

La Terapia Ormonale Sostitutiva è controindicata qualora venisse identificato un difetto trombofilico che segrega con trombosi nei membri della famiglia, o se il difetto è "grave" (ad es. carenze di antitrombina, proteina S o proteina C, o una combinazione di difetti).

Nelle donne che seguono una terapia anticoagulante cronica si richiede un'attenta valutazione del rapporto tra il rischio e il beneficio di una Terapia Ormonale Sostitutiva.

L'assunzione del farmaco deve essere interrotta qualora si sviluppasse TEV dopo l'inizio della terapia. I pazienti devono essere informati di dover contattare immediatamente i loro medici nel caso dovessero riconoscere un potenziale sintomo tromboembolico (ad es. gonfiore doloroso ad una gamba, dolore improvviso al petto o dispnea).

#### **Malattia coronarica**

Dati randomizzati controllati non hanno evidenziato un aumento del rischio di malattia coronarica nelle donne isterectomizzate in trattamento con terapia sistemica a base di soli estrogeni.

#### **Ictus ischemico**

La terapia sistemica a base di soli estrogeni è associata ad un aumento fino ad 1,5 volte superiore del rischio di ictus ischemico. Il rischio relativo non cambia con l'età o con l'insorgenza della menopausa. Tuttavia, poiché il rischio basale di ictus dipende fortemente dall'età, il rischio complessivo di ictus aumenta con l'età in donne che utilizzano la Terapia Ormonale Sostitutiva (vedere paragrafo. 4.8 "Effetti indesiderati").

#### **Altre condizioni:**

L'assunzione di estrogeni con effetti sistemici può causare ritenzione di liquidi o un notevole aumento dei trigliceridi plasmatici, portando a pancreatite, e quindi le pazienti con disfunzione cardiaca, renale o con preesistente ipertrigliceridemia, devono essere tenute sotto stretto controllo durante le prime settimane di trattamento. Per il promestriene, il cui assorbimento sistemico durante la somministrazione locale a livello vaginale è minimo, non si prevedono effetti sistemici.

Gli estrogeni con effetto sistemico aumentano la globulina che lega gli ormoni tiroidei (TBG), il che comporta un aumento dell'ormone tiroideo totale circolante, misurato come iodio legato alla proteina (PBI), dei livelli di T4 (misurati con cromatografia su colonna o dosaggio radioimmunologico) o dei livelli di T3 (misurati con dosaggio radioimmunologico). L'uptake su resina di T3 è ridotto in quanto riflette l'aumento di TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 liberi risultano inalterate. Altre proteine leganti possono essere aumentate nel siero, cioè la globulina che lega i corticosteroidi (CBG), la globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG), con conseguente aumentata concentrazione plasmatica rispettivamente di corticosteroidi e ormoni sessuali. Le concentrazioni dell'ormone libero o biologicamente attivo sono immutate. Altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (angiotensinogeno/renina substrato, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

L'assorbimento sistemico del promestriene durante la somministrazione locale a livello vaginale è minimo (vedere paragrafo 5.2), di conseguenza non si prevede un effetto sul legame alle proteine plasmatiche.

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

L'uso, specie se prolungato, del prodotto può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione. In tal caso sospendere il trattamento ed iniziare una terapia idonea.

Per evitare una protratta stimolazione degli organi effettori è opportuno somministrare Colpotrophine a cicli intervallati da un adeguato periodo di sospensione. In caso di terapie prolungate eseguire accurati accertamenti ogni 6 mesi (compresa la biopsia endometriale).

I preparati topici contenenti estrogeni possono determinare stillicidio, candidiasi vulvovaginale, modificazioni della secrezione cervicale uterina; aggravamento di un'eventuale endometriosi, mastodinia, aumento di volume mammario o secrezione mammaria, ittero colestatico, aumento delle pregresse eruzioni allergiche o prurito.

L'uso della Terapia Ormonale Sostitutiva non migliora la funzione cognitiva. Esistono alcune evidenze di aumento del rischio di probabile demenza nelle donne che iniziano ad usare una Terapia Ormonale Sostitutiva combinata continua o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni di età.

Questo medicinale contiene metile paraidrossibenzoato sodico e propile paraidrossibenzoato sodico, e può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

L'insorgenza di una metrorragia impone un accurato riesame del caso compresa eventuale biopsia per escludere l'esistenza di una neoplasia maligna dell'utero.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### *Capsule vaginali e crema:*

Considerando che la somministrazione di promestriene avviene a livello intravaginale e che il suo assorbimento è minimo, non si prevedono interazioni farmacologiche clinicamente significative con promestriene.

##### **Combinazioni controindicate**

##### Preservativi in lattice (solo per le capsule vaginali)

Esiste il rischio che il preservativo si rompa durante l'uso a causa dei materiali grassi o lubrificanti che contengono olio minerale.

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Il promestriene non è indicato durante la gravidanza. Nel caso si instaurasse una gravidanza durante la terapia con promestriene, si deve interrompere subito l'assunzione del medicinale.

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici relativi ad una involontaria esposizione del feto agli estrogeni non indicano ad oggi effetti né teratogeni, né fetotossici.

##### *Capsule vaginali:*

##### Preservativi in lattice

Esiste il rischio che il preservativo si rompa durante l'uso a causa dei materiali grassi o lubrificanti che contengono olio minerale.

##### **Allattamento**

Il promestriene non è indicato durante l'allattamento.

Nelle donne che allattano occorre decidere se rinunciare a nutrire al seno il lattante o, viceversa, proseguire l'allattamento evitando la somministrazione del medicinale.

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

Colpotrophine non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli eventi avversi è classificata come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

##### *Disturbi del sistema immunitario*

Non nota: ipersensibilità.

##### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Non nota: prurito in sede di applicazione.

Non nota: lieve sensazione di bruciore vulvovaginale, accompagnato o meno da transitorio arrossamento, specie dopo uso prolungato in pazienti particolarmente sensibili.

##### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Non nota: irritazione in sede di applicazione.

##### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Non nota: sanguinamento della vagina.

#### **Effetti di classe associati alla Terapia Ormonale Sostitutiva sistemica**

I seguenti rischi sono stati associati alla Terapia Ormonale Sostitutiva sistemica e si applicano in misura minore ai prodotti a base di estrogeni ad applicazione vaginale per i quali l'esposizione sistemica all'estrogeno rimane all'interno del normale range post-menopausa.

#### **Rischio di cancro al seno**

Un rischio 2 volte più alto di diagnosticare un cancro al seno viene riportato nelle donne che assumono una terapia combinata di estrogeni-progestinici per più di 5 anni. Qualsiasi aumento del rischio nelle pazienti in terapia con solo estrogeno è sostanzialmente inferiore a quello osservato nelle utilizzatrici di combinazioni di estrogeno-progestinici. Il livello di rischio dipende dalla durata del trattamento (vedere paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"). Vengono presentati i risultati del più grande studio randomizzato a placebo (studio WHI) e il più grande studio epidemiologico (MWS).

#### **Million Women Study (MWS) - Rischio aggiuntivo stimato di cancro al seno in 5 anni di utilizzo**

Intervallo di età (anni)	Nuovi casi su 1000 non utilizzatrici di TOS, in 5 anni*	Rapporto del rischio e 95% IC#	Nuovi casi su 1000 utilizzatrici di TOS, in 5 anni (95% IC)
<b>TOS a base di soli estrogeni</b>			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
#Rapporto del rischio complessivo. Il rapporto del rischio non è costante, ma aumenta con l'aumentare della durata di utilizzo. Nota: Dal momento che l'incidenza di base del cancro al seno è diversa nei paesi della UE, anche il numero di casi aggiuntivi di cancro al seno cambierà proporzionalmente.			
*Prese dai tassi d'incidenza di base nei paesi sviluppati			

#### **Studio US WHI - Rischio aggiuntivo di cancro al seno in 5 anni di utilizzo**

Intervallo di età (anni)	Incidenza su 1000 donne nel braccio placebo per 5 anni	Rapporto del rischio e 95% IC	Nuovi casi su 1000 utilizzatrici di TOS, in 5 anni (95% IC)
<b>CEE solo estrogenici</b>			
50-79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*

\*Studio WHI in donne senza utero che non mostrano nessun aumento del rischio di cancro al seno.

#### **Cancro dell'ovaio**

L'uso della Terapia Ormonale Sostitutiva sistemica è stato associato ad un leggero aumento del rischio di diagnosticare il cancro dell'ovaio (vedere paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Una meta-analisi da 52 studi epidemiologici ha riportato un aumento del rischio di cancro ovarico nelle donne che attualmente utilizzano la TOS sistemica, rispetto alle donne che non hanno mai usato la TOS (RR 1,43, 95% IC 1,31-1,56). Nelle donne di età compresa tra i 50 e i 54 l'assunzione della TOS per un periodo di 5 anni, comporta circa 1 caso in più ogni 2000 utilizzatrici. Nelle donne di età compresa tra i 50 e i 54 anni che non prendono la TOS, in un periodo di 5 anni, circa in due donne su 2000 verrà diagnosticato un cancro dell'ovaio.

### Rischio di tromboembolismo venoso

La TOS sistemica è associata ad un aumento del rischio relativo di sviluppare tromboembolia venosa (TEV) di 1,3-3 volte, vale a dire trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tale evento è più probabile nel primo anno di utilizzo della TOS (vedere paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Vengono presentati i risultati degli studi WHI:

#### Studi WHI - Rischio aggiuntivo di TEV in 5 anni di utilizzo

Intervallo di età (anni)	Incidenza su 1000 donne nel braccio placebo per 5 anni	Rapporto del rischio e 95% IC	Nuovi casi su 1000 utilizzatrici di TOS
Solo estrogeni assunti per via orale*			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3 – 10)

\*Studi in donne senza utero

### Rischio di ictus ischemico

L'uso della TOS sistemica è associato ad un aumento del rischio relativo di ictus ischemico fino a 1,5 volte. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'uso della TOS. Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata di utilizzo ma, poiché il rischio di base è fortemente dipendente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che utilizzano la TOS aumenta con l'età, vedere paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego".

#### Studi combinati WHI - Rischio aggiuntivo di ictus ischemico\* in 5 anni di utilizzo

Intervallo di età (anni)	Incidenza su 1000 donne nel braccio placebo per 5 anni	Rapporto del rischio e 95% IC	Nuovi casi su 1000 utilizzatrici di TOS in 5 anni di utilizzo
50-59	8	1.3 (1.1 1.6)	3 (1-5)

\*Non è stata effettuata alcuna distinzione tra ictus ischemico ed ictus emorragico

Altre reazioni avverse sono state riportate durante la somministrazione di un trattamento a base di estrogeni. Le stime del rischio sono state fatte sulla base dell'esposizione sistemica e non è noto come possano essere estrapolate per il trattamento locale:

- neoplasie benigne e maligne estrogeno-dipendenti, per esempio cancro dell'endometrio e cancro della mammella (vedi anche la sezione "Controindicazioni" e "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego");
- embolia venosa, cioè trombosi venosa profonda alla gamba o pelvica ed embolia polmonare e infarto polmonare; è più frequente nei pazienti che usano la terapia ormonale sostitutiva. Per ulteriori informazioni, vedere la sezione "Controindicazioni" e "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego");
- infarto miocardico e ictus;
- patologia della colecisti;
- patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare;
- possibile demenza, in donne di età superiore ai 65 anni (vedere paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").



Il trattamento deve essere immediatamente sospeso alla comparsa dei primi segni di disturbi trombotici o embolici, di ipertensione in soggetto precedentemente normo- o ipoteso, di ipercalcemia in donne affette da carcinoma mammario, di ittero colestatico in pazienti con storia di ittero gravidico.

I preparati topici contenenti estrogeni possono determinare stillicidio, candidiasi vulvovaginale, modificazioni della secrezione cervicale uterina; aggravamento di un'eventuale endometriosi, mastodinia, aumento di volume mammario o secrezione mammaria, ittero colestatico, aumento delle pregresse eruzioni allergiche o prurito.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **4.9 Sovradosaggio**

I prodotti contenenti estrogeni possono esplicare effetti anabolizzanti e determinare ritenzione idrosalina e iperglicemia.

In virtù della via di somministrazione e del minimo assorbimento sistemico di promestriene (vedere paragrafo 5.2 del SPC), un sovradosaggio sistemico è improbabile.

Tuttavia, il sovradosaggio può aggravare gli effetti collaterali locali come irritazione, prurito e sensazione di bruciore della vulva.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Il promestriene è un estrogeno di sintesi usato esclusivamente per applicazione locale; esso esplica spiccata attività trofica a livello delle mucose genitali senza esercitare effetti ormonali sistemici. L'applicazione vaginale di estrogeni allevia i sintomi dell'atrofia vaginale da carenza di estrogeni, nelle donne in postmenopausa.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo applicazione cutanea meno dell'1% della quantità di promestriene applicato raggiunge il circolo sistemico; l'emivita biologica è inferiore a 24 ore. Il promestriene non dà luogo a fenomeni di accumulo.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Promestriene è da considerarsi praticamente privo di tossicità acuta: non è stato possibile determinare un valore di DL<sub>50</sub> dopo somministrazione topica nel topo e nel ratto di quantità comprese fra 2,5 g/kg e 13,3 g/kg e dopo somministrazione orale di 1,2 - 2,0 g/kg. La somministrazione intravaginale prolungata per 60 giorni di 500 mg/kg/die nel ratto e nel cane non ha evidenziato fenomeni tossici.

### **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

#### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Colpotrophine 10 mg/g crema vaginale

Miscela di mono e digliceridi di acidi grassi saturi, poliglicoletere di alcoli grassi saturi, decile oleato, trigliceridi saturi a catena media, glicerolo, metile paraidrossibenzoato sodico, propile paraidrossibenzoato sodico e acqua depurata.

#### Colpotrophine 10 mg capsule vaginali

Poliisobutene peridrogenato, vaselina, sorbitano sesquioleato, silice colloidale anidra, metile paraidrossibenzoato sodico, propile paraidrossibenzoato sodico, gelatina, glicerolo, dimeticone e acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Colpotrophine 10 mg/g crema vaginale: 5 anni.

Colpotrophine 10 mg capsule vaginali: 4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Colpotrophine 10 mg/g crema vaginale: tubo di alluminio flessibile protetto internamente da uno strato di "Araldite" (vernice a base di resina epossidica addizionata a piccole quantità di resine fenoliche, melaniniche ed ureiche) e chiuso con tappo a vite di polipropilene.

Tubo con 30 g di crema con applicatore tarato a 1 g.

Colpotrophine 10 mg capsule vaginali: 2 blisters in PVC; ogni blister contiene 10 capsule vaginali.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

*Colpotrophine crema vaginale*: l'uso vaginale deve essere effettuato mediante l'apposito applicatore tarato per contenere 1 g di crema.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Theramex Ireland Limited  
Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock  
Dublino 1, D01 YE64  
Irlanda

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

Colpotrophine 10 mg capsule vaginali, 20 capsule: AIC n. 026613051

Colpotrophine 10 mg/g crema vaginale, tubo da 30 g: AIC n. 026613048

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

Colpotrophine 10 mg capsule vaginali, 20 capsule:

Data della prima autorizzazione: 26 Novembre 1987

Data del rinnovo più recente: 01 giugno 2010

Colpotrophine 10 mg/g crema vaginale, tubo da 30 g:

Data della prima autorizzazione: 26 Novembre 1987

Data del rinnovo più recente: 01 giugno 2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco