

Allegato III

Modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo

Nota:

Le modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono il risultato della procedura di deferimento.

Le informazioni sul prodotto possono essere successivamente aggiornate dalle autorità competenti degli Stati membri, in accordo con lo Stato membro di riferimento, come opportuno, in conformità alle procedure stabilite nel capo 4 del titolo III della direttiva 2001/83/CE.

Parte A. - medicinali contenenti estradiolo 0,01 % p/p per uso topico (come da allegato I)

[Le informazioni sul prodotto esistenti dovranno essere modificate (inserimento, sostituzione o cancellazione del testo, come appropriato) per rispecchiare il testo concordato riportato di seguito]

I. Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.1 - Indicazioni terapeutiche

[Il testo dell'indicazione deve essere cancellato e al suo posto deve essere inserito il testo seguente]

Trattamento dell'atrofia vaginale dovuta a carenza di estrogeni nelle donne in post-menopausa.

Paragrafo 4.2. Posologia e modo di somministrazione

[Il testo seguente deve essere inserito in sostituzione del testo esistente di questo paragrafo]

Per l'inizio e il proseguimento del trattamento dei sintomi della post-menopausa deve essere utilizzata la dose minima efficace per la durata più breve (vedere anche paragrafo 4.4).

Via di somministrazione: crema per uso vaginale

[nome di fantasia] deve essere applicato con un applicatore.

La dose di un applicatore riempito (= 2 g di crema) è inserita la sera prima di coricarsi. Nella prima settimana di trattamento, [nome di fantasia] deve essere applicato a giorni alterni, ossia a intervalli di 48 ore, e successivamente due volte alla settimana (dose di mantenimento). Dopo ogni utilizzo l'applicatore deve essere pulito con acqua calda.

Il trattamento può essere iniziato in un qualsiasi giorno.

La durata massima del trattamento è 4 settimane.

Non è nota la sicurezza endometriale del trattamento prolungato e di cicli di trattamento ripetuti. Poiché durante il trattamento con [nome di fantasia] si verifica un'esposizione sistemica, non è raccomandato il trattamento prolungato oltre le 4 settimane. Se i sintomi persistono oltre le 4 settimane, devono essere considerate terapie alternative.

Se si verifica sanguinamento inatteso, il trattamento con [nome di fantasia] deve essere sospeso fino a quando non ne sia stata chiarita la causa (vedere paragrafo 4.4 sulla sicurezza endometriale).

Se si dimentica una dose, la dose dev'essere assunta non appena la paziente se ne ricorda. Deve essere evitata l'applicazione di una dose doppia.

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

Paragrafo 4.3. Controindicazioni

[Il testo seguente deve essere inserito in sostituzione del testo esistente di questo paragrafo]

[nome di fantasia] non deve essere usato nei casi seguenti:

- cancro della mammella accertato, pregresso o sospetto
- tumori maligni estrogeno-dipendenti (ad esempio cancro dell'endometrio) accertati o sospetti
- sanguinamento genitale non diagnosticato
- iperplasia endometriale non trattata
- tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) pregressa o in atto
- disturbi trombofilici accertati (ad esempio deficit di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4)
- malattia tromboembolica arteriosa attiva o recente (ad esempio angina, infarto del miocardio)
- epatopatia acuta, o anamnesi positiva per epatopatia se i test di funzionalità epatica non sono tornati nella norma
- ipersensibilità nota ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- porfiria.

Paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

[Tutto il testo attuale in questo paragrafo deve essere cancellato e sostituito dal testo sotto riportato]

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali, la terapia ormonale sostitutiva (TOS) deve essere iniziata solo per i sintomi che influiscono negativamente sulla qualità della vita. In tutti i casi, si deve eseguire un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici a cadenza almeno annuale e la TOS deve essere continuata solo fintanto che il beneficio supera il rischio.

[nome di fantasia] non deve essere usato in pazienti trattate con TOS sistemica.

Durante il trattamento con [nome di fantasia], dopo ogni applicazione si ha un aumento transitorio dei livelli plasmatici di estradiolo, al di sopra dell'intervallo fisiologico delle donne in post-menopausa. Pertanto, per motivi di sicurezza, la durata massima del trattamento è limitata a 4 settimane. Si richiede vigilanza al fine di rilevare possibili effetti sistemici.

Esame medico/follow-up

Prima di iniziare o riprendere una terapia ormonale, si deve eseguire un'anamnesi personale e familiare completa. L'esame obiettivo (incluso l'esame pelvico e mammario) deve essere guidato da tale anamnesi e dalle controindicazioni e avvertenze per l'uso. Durante il trattamento si raccomandano controlli periodici, di frequenza e natura adeguate al singolo caso. Le donne devono essere informate in merito a quali alterazioni della mammella segnalare al medico o all'infermiere. Gli esami diagnostici, comprendenti strumenti di imaging adeguati, ad esempio la mammografia, devono essere eseguiti in conformità alle prassi di screening attualmente accettate, modificate secondo le esigenze cliniche individuali.

Il profilo farmacocinetico di [nome di fantasia] evidenzia un assorbimento sistemico dell'estradiolo durante il trattamento, in concentrazioni che sono transitoriamente al di sopra dei livelli post-menopausali (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, trattandosi di un medicinale per TOS, occorre considerare quanto segue:

Condizioni cliniche che richiedono osservazione

Se una qualsiasi delle condizioni cliniche seguenti è presente, si è verificata in precedenza e/o si è aggravata durante la gravidanza o un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere tenuta sotto attenta osservazione. Va considerato che queste condizioni cliniche possono ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento estrogenico, in particolare:

- leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi
- fattori di rischio per disturbi tromboembolici (vedere di seguito)
- fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, ad esempio ereditarietà di primo grado per cancro della mammella
- ipertensione
- epatopatie (ad esempio adenoma epatico)
- diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare
- colelitiasi
- emicrania o cefalea (grave)
- lupus eritematoso sistemico
- anamnesi positiva per iperplasia endometriale (vedere di seguito)
- epilessia
- asma
- otosclerosi

Durante il trattamento con [nome di fantasia], dopo ogni applicazione si ha un aumento transitorio dei livelli plasmatici di estradiolo, al di sopra dell'intervallo fisiologico delle donne in post-menopausa. Pertanto, per motivi di sicurezza, la durata massima del trattamento è limitata a 4 settimane. Si richiede vigilanza al fine di rilevare possibili effetti sistemici.

[nome di fantasia] non deve essere usato in pazienti trattate con TOS sistemica.

Motivi per un'immediata sospensione della terapia

La terapia deve essere sospesa nel caso in cui si rilevi una controindicazione e nelle situazioni seguenti:

- ittero o deterioramento della funzione epatica
- aumento significativo della pressione arteriosa
- nuova insorgenza di cefalea emicranica
- gravidanza

Iperplasia e carcinoma endometriali

Le donne con utero intatto che presentano sanguinamento anomalo di eziologia sconosciuta, o le donne con utero intatto trattate in precedenza con estrogeni non contrastati devono essere sottoposte a un attento esame, al fine di escludere iperstimolazione/tumore maligno dell'endometrio prima di iniziare il trattamento con [nome di fantasia].

Nelle donne con utero intatto, il rischio d'iperplasia e carcinoma endometriali aumenta quando gli estrogeni vengono somministrati in monoterapia per periodi prolungati. L'aumento del rischio di cancro dell'endometrio segnalato tra le utilizzatrici di soli estrogeni sistemici è da 2 a 12 volte superiore rispetto a chi non ne fa uso, a seconda della durata del trattamento e della dose di estrogeni. Dopo l'interruzione del trattamento, il rischio rimane elevato per almeno 10 anni.

La sicurezza endometriale dell'uso prolungato (più di un anno) o ripetuto di estrogeni locali somministrati per via vaginale è incerta. Pertanto, prima di ripetere un ciclo di trattamento di 4 settimane con [nome di fantasia], il trattamento deve essere rivisto, tenendo in particolare considerazione gli eventuali sintomi d'iperplasia o carcinoma endometriale.

Se in qualsiasi momento della terapia compaiono sanguinamento o spotting, deve esserne ricercata la causa, anche con biopsia endometriale, al fine di escludere un tumore maligno dell'endometrio.

La paziente deve essere avvisata di contattare il medico nel caso in cui si verifichino sanguinamento o spotting durante il trattamento con [nome di fantasia].

La stimolazione con estrogeni non contrastati può provocare una trasformazione premaligna o maligna nei foci residui di endometriosi. Si consiglia pertanto cautela nell'utilizzo di questo medicinale in donne sottoposte a isterectomia a causa di endometriosi, soprattutto se è accertata la presenza di endometriosi residua.

Le stime del rischio sono derivate dall'esposizione sistemica (mediante TOS) e non è noto come queste stime si applicano al trattamento locale.

Cancro della mammella

Le evidenze generali suggeriscono un aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne che seguono una TOS estroprogestinica combinata ed eventualmente anche una TOS a base di soli estrogeni, dipendente dalla durata di assunzione della TOS estroprogestinica.

La sperimentazione Women's Health Initiative (WHI) non ha rilevato aumenti del rischio di cancro della mammella in donne isterectomizzate che utilizzano una TOS a base di soli estrogeni. Gli studi osservazionali hanno riferito per lo più un lieve aumento del rischio di diagnosi di cancro della mammella, sostanzialmente inferiore a quello rilevato nelle utilizzatrici di estroprogestinici combinati.

Il rischio in eccesso diventa evidente nell'arco di alcuni anni di utilizzo, ma ritorna ai livelli iniziali entro alcuni anni (al massimo cinque) dall'interruzione del trattamento.

Non è certa una relazione tra rischio di cancro della mammella e terapia estrogenica locale vaginale.

La TOS, in particolare il trattamento estroprogestinico combinato, aumenta la densità delle immagini alla mammografia, che può influire negativamente sul rilevamento radiologico del cancro della mammella.

Le stime del rischio sono derivate dall'esposizione sistemica (mediante TOS) e non è noto come queste stime si applicano al trattamento locale.

Cancro delle ovaie

Il cancro delle ovaie è molto più raro del cancro della mammella. L'uso prolungato (almeno 5-10 anni) di medicinali per la TOS a base di soli estrogeni è stato associato a un lieve aumento del rischio di carcinoma delle ovaie. Alcuni studi, inclusa la sperimentazione WHI, suggeriscono che l'uso a lungo termine di TOS combinata può provocare un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

Non è certa una relazione tra rischio di cancro delle ovaie e terapia estrogenica locale vaginale.

Le stime del rischio sono derivate dall'esposizione sistemica (mediante TOS) e non è noto come queste stime si applicano al trattamento locale.

Tromboembolia venosa

La TOS è associata a un rischio da 1,3 a 3 volte maggiore di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), come trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tale evento è più probabile nel primo anno di TOS rispetto ai successivi.

Le pazienti con stati trombofilici accertati hanno un maggiore rischio di TEV e la TOS può aumentare tale rischio. La TOS è pertanto controindicata in tali pazienti (vedere paragrafo 4.3).

I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV comprendono uso di estrogeni, età avanzata, intervento chirurgico maggiore, immobilità prolungata, obesità (Indice di Massa Corporea, IMC > 30 kg/m²), gravidanza/periodo post-parto, lupus eritematoso sistemico (LES) e cancro. Non esiste un parere unanime sul possibile ruolo delle vene varicose nella TEV.

Non è certa una relazione tra tromboembolia venosa e terapia estrogenica locale vaginale.

Come per tutti i pazienti in fase postoperatoria, devono essere prese in considerazione misure profilattiche al fine di prevenire la TEV dopo l'intervento. Se dopo l'intervento chirurgico in elezione è prevista un'immobilizzazione prolungata, si raccomanda di interrompere provvisoriamente la TOS 4-6 settimane prima. Il trattamento non deve essere ripreso fino alla completa mobilizzazione della paziente.

Nelle donne senza anamnesi personale di TEV, ma con un parente di primo grado con una storia di trombosi in giovane età, può essere proposto uno screening dopo un'attenta consulenza in merito alle sue limitazioni (solo una percentuale di difetti trombofilici viene individuata con lo screening).

Se s'individua un difetto trombofilico correlato a trombosi nei familiari o se il difetto è "grave" (ad esempio deficit di antitrombina, di proteina S o di proteina C o una combinazione di difetti), la TOS è controindicata.

Le donne già in trattamento cronico con anticoagulanti richiedono un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio dell'uso della TOS.

Se si sviluppa TEV dopo l'inizio della terapia, il farmaco deve essere sospeso. Le pazienti devono essere avvisate di contattare immediatamente il medico se avvertono un potenziale sintomo tromboembolico (ad esempio edema doloroso ad una gamba, dolore improvviso al torace, dispnea).

Le stime del rischio sono derivate dall'esposizione sistemica (mediante TOS) e non è noto come queste stime si applicano al trattamento locale.

Coronaropatia

Gli studi controllati randomizzati non hanno evidenziato una protezione dall'infarto del miocardio nelle donne, con o senza coronaropatia in atto, trattate con estroprogestinici combinati o con soli estrogeni.

I dati controllati randomizzati non hanno rilevato un aumento del rischio di coronaropatia in donne isterectomizzate che seguono una terapia a base di soli estrogeni.

Le stime del rischio sono derivate dall'esposizione sistemica (mediante TOS) e non è noto come queste stime si applicano al trattamento locale.

Ictus ischemico

La terapia con estroprogestinici combinati e con soli estrogeni è associata a un aumento fino a 1,5 volte del rischio d'ictus ischemico. Il rischio relativo non varia con l'età o con il tempo intercorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio d'ictus al basale dipende in larga misura dall'età, il rischio generale d'ictus nelle donne che seguono la TOS aumenta con l'età.

Non è certa una relazione tra ictus ischemico e terapia estrogenica locale vaginale a basso dosaggio.

Le stime del rischio sono derivate dall'esposizione sistemica (mediante TOS) e non è noto come queste stime si applicano al trattamento locale.

Altre condizioni cliniche

Gli estrogeni possono causare ritenzione di liquidi; pertanto, le pazienti con disfunzione cardiaca o renale devono essere tenute sotto attenta osservazione.

Le donne con ipertrigliceridemia preesistente devono essere seguite attentamente durante la terapia sostitutiva estrogenica o la TOS, poiché con la terapia estrogenica sono stati segnalati

rari casi di forti aumenti dei trigliceridi plasmatici, con conseguente pancreatite, in questa condizione clinica.

Non è certa una relazione tra ipertrigliceridemia preesistente e terapia estrogenica locale vaginale a basso dosaggio.

Gli estrogeni aumentano i livelli di globulina legante la tiroxina (TBG), provocando un aumento dei livelli totali di ormone tiroideo in circolazione (misurato come iodio legato alle proteine (PBI)), dei livelli di T4 (metodo su colonna o dosaggio radioimmunologico) o dei livelli di T3 (mediante dosaggio radioimmunologico). L'uptake su resina di T3 diminuisce, rispecchiando l'innalzamento della TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 libere sono invariate. Possono risultare aumentati i valori sierici di altre proteine di legame, come globulina legante i corticosteroidi (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), che determinano un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e steroidi sessuali. Le concentrazioni degli ormoni liberi o biologicamente attivi sono invariate. È possibile l'aumento di altre proteine plasmatiche (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

La TOS non migliora la funzione cognitiva. Vi sono alcune evidenze, derivate dalla sperimentazione WHI, di un aumento del rischio di probabile demenza nelle donne che iniziano la TOS combinata prolungata o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni di età.

Dopo l'uso di sostanze ormonali, come quelle contenute in [nome di fantasia], sono stati osservati rari casi di tumori epatici benigni, e casi ancora più rari di tumori epatici maligni, che hanno provocato casi isolati di emorragia intra-addominale potenzialmente letale. Se si verificano disturbi dell'addome superiore gravi, epatomegalia o segni di emorragia intra-addominale, nella diagnosi differenziale si deve considerare la possibilità di tumore epatico.

Nota:

L'applicatore intravaginale può causare lievi traumi locali, soprattutto nelle donne con grave atrofia vaginale.

[nome di fantasia] non deve essere usato immediatamente prima di un rapporto sessuale o come lubrificante, al fine di evitare possibili effetti indesiderati nel partner.

L'uso di [nome di fantasia] insieme a prodotti a base di lattice (ad esempio profilattici, diaframma) può ridurre la funzionalità di tali prodotti, riducendone l'affidabilità poiché [nome di fantasia] contiene eccipienti (altri componenti, in particolare stearati).

L'alcol cetilstearylco può causare irritazione cutanea locale (ad esempio dermatite da contatto).

Paragrafo 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

[Tutto il testo attuale in questo paragrafo deve essere cancellato e sostituito dal testo sotto riportato]

Le interazioni di [nome di fantasia] con altri medicinali non sono state studiate.

Tuttavia, il metabolismo degli estrogeni può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze note per indurre gli enzimi di metabolizzazione, nello specifico enzimi del citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (ad esempio fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e antinfettivi (ad esempio rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir e nelfinavir, sebbene noti come forti inibitori, presentano al contrario proprietà d'induzione se usati in concomitanza con ormoni steroidei. I preparati vegetali contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum Perforatum*) possono indurre il metabolismo degli estrogeni.

Dal punto di vista clinico, un aumento del metabolismo degli estrogeni può portare a una riduzione dell'effetto e ad alterazioni del profilo di sanguinamento uterino.

Paragrafo 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo e il testo esistente cancellato]

Gravidanza

[nome di fantasia] non è indicato durante la gravidanza. Se si verifica una gravidanza durante il trattamento con [nome di fantasia], il trattamento deve essere sospeso immediatamente. I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici condotti finora, relativamente all'esposizione fetale involontaria agli estrogeni, non indicano un effetto teratogeno o fetotossico.

Allattamento

[nome di fantasia] non deve essere usato durante l'allattamento.

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

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo e il testo esistente cancellato]

È improbabile che [nome di fantasia] abbia effetto sulla vigilanza o sulla coordinazione.

Paragrafo 4.8. Effetti indesiderati

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo e il testo esistente cancellato]

Esperienza post-immissione in commercio

Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati in relazione a [nome di fantasia]:

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Molto raro ($< 1/10000$)
---	--	----------------------------

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Irritazione locale lieve, transitoria (ad esempio prurito, bruciore) Lieve secrezione	Reazione cutanea d'ipersensibilità (eczema da contatto allergico)
--	--	---

Le seguenti reazioni avverse sono state associate alla terapia estrogenica per via orale e/o transdermica (effetto della classe).

Classificazione per sistemi e organi	Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$ ($\geq 1\%$, $< 10\%$)	Non comune $> 1/1\ 000$, $< 1/100$ ($> 0,1\%$, $< 1\%$)
Infezioni e infestazioni		Vaginite, inclusa candidosi vaginale
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Depressione	Alterazioni della libido, disturbi dell'umore
Patologie del sistema nervoso		Capogiri, cefalea, emicrania, ansia
Patologie dell'occhio		Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie vascolari		Trombosi venosa, embolia polmonare
Patologie gastrointestinali		Nausea, gonfiore addominale, dolore addominale
Patologie epatobiliari		Colecistopatia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	Cloasma/melasma, irsutismo, prurito, rash
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgie, crampi alla gamba	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sanguinamento uterino anomalo (emorragia da rottura/spotting), dolore mammario, dolorabilità mammaria, aumento del volume mammario, secrezione mammaria, leucorrea	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema
Esami diagnostici	Variazioni ponderali (aumento o diminuzione), aumento dei trigliceridi	

Rischio di cancro della mammella

- Le stime del rischio sono derivate dall'esposizione sistemica (mediante TOS) e non è noto come queste stime si applicano al trattamento locale. Nelle donne che seguono una terapia estroprogestinica combinata da più di 5 anni è stato segnalato un aumento fino a due volte del rischio di diagnosi di cancro della mammella.
- Qualsiasi aumento del rischio nelle donne sottoposte a terapia a base di soli estrogeni è sostanzialmente inferiore a quello osservato nelle donne che utilizzano estroprogestinici combinati.
- Il livello di rischio dipende dalla durata d'uso (vedere paragrafo 4.4).
- I risultati della più grande sperimentazione randomizzata controllata verso placebo (Women Health Initiative, WHI) e del più grande studio epidemiologico (Million Women Study, MWS) sono presentati di seguito.

Studio MWS (Million Women Study) – Rischio supplementare stimato di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo

Intervallo di età (anni)	Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni*	Rapporto dei rischi	Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS in 5 anni (IC al 95%)
		TOS a base di soli estrogeni	
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
		Estroprogestinici combinati	

Intervallo di età (anni)	Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni*	Rapporto dei rischi	Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS in 5 anni (IC al 95%)
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)

* Tratto dai tassi di incidenza al basale nei paesi sviluppati.
Rapporto dei rischi generale. Il rapporto dei rischi non è costante, ma aumenta con la durata d'uso
Nota: poiché l'incidenza di fondo del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.

Studi WHI (Women Health Initiative) statunitensi - Rischio supplementare di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo

Intervallo di età (anni)	Incidenza ogni 1 000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni*	Rapporto dei rischi e IC al 95%	Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS in 5 anni (IC al 95%)
		CEE solo estrogeni	
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		CEE+MPA estrogeni e progestinici ^{\$}	
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* Studio WHI in donne senza utero, che non ha dimostrato un aumento del rischio di cancro della mammella

\$ Quando l'analisi è stata ristretta alle donne che non avevano usato la TOS prima dello studio, non si è evidenziato alcun aumento del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio era più elevato rispetto alle donne che non ne avevano fatto uso

Iperplasia e carcinoma endometriali

Nelle donne con utero intatto, il rischio d'iperplasia e carcinoma endometriali aumenta quando gli estrogeni vengono somministrati in monoterapia per periodi prolungati. Vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

Cancro delle ovaie

Le stime del rischio sono derivate dall'esposizione sistemica (mediante TOS) e non è noto come queste stime si applicano al trattamento locale. L'uso prolungato di TOS a base di soli estrogeni e di estroprogestinici combinati è stato associato a un lieve aumento del rischio di cancro delle ovaie. Nello studio MWS 5 anni di TOS hanno prodotto un caso aggiuntivo ogni 2 500 utilizzatrici.

Rischio di tromboembolia venosa

Le stime del rischio sono derivate dall'esposizione sistemica (mediante TOS) e non è noto come queste stime si applicano al trattamento locale.

La TOS è associata a un rischio relativo da 1,3 a 3 volte maggiore di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), come trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tale evento è più probabile nel primo anno di terapia ormonale (vedere paragrafo 4.4). I risultati degli studi WHI vengono presentati di seguito:

Studi WHI – Rischio aggiuntivo di TEV nel corso di 5 anni di utilizzo

Intervallo di età (anni)	Incidenza ogni 1 000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto dei rischi e IC al 95%	Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici
--------------------------	--	---------------------------------	---

Solo estrogeni per via orale*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Estroprogestinici combinati per via orale			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Studio nelle donne senza utero

Rischio di coronaropatia

Le stime del rischio sono derivate dall'esposizione sistemica (mediante TOS) e non è noto come queste stime si applicano al trattamento locale. Il rischio di coronaropatia aumenta leggermente nelle donne di età superiore a 60 anni che utilizzano una TOS estroprogestinica combinata (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

Le stime del rischio sono derivate dall'esposizione sistemica (mediante TOS) e non è noto come queste stime si applicano al trattamento locale. L'uso di una terapia a base di soli estrogeni e di estrogeni + progestinici è associata a un aumento fino a 1,5 volte del rischio relativo d'ictus ischemico. Il rischio d'ictus emorragico non aumenta durante l'uso della TOS.

Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata di utilizzo; tuttavia, poiché il rischio di ictus al basale dipende in larga misura dall'età, il rischio generale di ictus nelle donne che seguono una TOS aumenta con l'età, vedere paragrafo 4.4.

Studi WHI combinati – Rischio aggiuntivo d'ictus ischemico* nell'arco di 5 anni di utilizzo

Intervallo di età (anni)	Incidenza ogni 1000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto dei rischi e IC al 95%	Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici nell'arco di 5 anni
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Non è stata effettuata alcuna differenziazione tra ictus ischemico ed emorragico

Altre reazioni avverse sono state segnalate in associazione al trattamento estroprogestinico. Le stime del rischio sono derivate dall'esposizione sistemica e non è nota la loro eventuale applicazione ai trattamenti locali:

- patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare
- probabile demenza al di sopra dei 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4)

- colecistopatia

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** riportato nell'[Allegato V*](#).

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Paragrafo 4.9. Sovradosaggio

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo. L'eventuale paragrafo esistente deve essere cancellato].

Dopo la somministrazione accidentale o intenzionale di grandi quantità di [nome di fantasia] possono verificarsi effetti indesiderati, quali disturbi gastrointestinali, nausea, ecc. Il trattamento è sintomatico.

Paragrafo 5.1. Proprietà farmacodinamiche

[...]

[Il testo seguente deve essere cancellato da questo paragrafo]

Come il suo principio attivo, [nome di fantasia] contiene 17 β -estradiolo, un ormone sessuale naturale, a una concentrazione dello 0,01%. L'estradiolo è l'estrogeno naturale più potente con azione a livello intracellulare. Oltre ai tipici effetti ormonali durante il periodo riproduttivo, l'estradiolo produce inoltre effetti caratteristici sulla cute. A una concentrazione di $\geq 0,01\%$ circa per via topica o sistemica, l'estradiolo dilata i capillari e favorisce la perfusione ematica generale. Gli estrogeni stimolano la proliferazione delle cellule epiteliali nella zona genitale e nel tratto urinario, oltre ad aumentare la sintesi del collagene nella cute.

Analogamente ad altri ormoni steroidei, l'estradiolo agisce direttamente sulle informazioni genetiche (DNA) tramite recettori specifici. Pertanto, l'estradiolo ha un effetto sulla trascrizione (sintesi di RNA) e stimola quindi la sintesi di specifiche proteine. Inoltre, l'estradiolo ha effetti non genomici rapidi (trasduzione del segnale).

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo].

Il principio attivo, 17 β -estradiolo sintetico, è identico dal punto di vista chimico e biologico all'estradiolo endogeno umano.

Il 17 β -estradiolo endogeno induce e mantiene le caratteristiche sessuali femminili primarie e secondarie. L'effetto biologico del 17 β -estradiolo si esplica attraverso una serie di recettori degli estrogeni specifici. Il complesso dei recettori steroidei si lega al DNA delle cellule e induce la sintesi di proteine specifiche.

La maturazione dell'epitelio vaginale dipende dagli estrogeni. Gli estrogeni aumentano il numero di cellule superficiali e intermedie e riducono il numero di cellule basali nello striscio vaginale.

Gli estrogeni mantengono il pH vaginale nell'intervallo della norma (4,5), potenziando la normale flora batterica.

Paragrafo 5.2. Proprietà farmacocinetiche

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo. L'eventuale paragrafo esistente deve essere cancellato].

Dopo l'applicazione vaginale, l'estradiolo viene assorbito dall'epitelio vaginale ed entra nella circolazione sanguigna in concentrazioni provvisoriamente superiori all'intervallo postmenopausale.

Dopo la somministrazione in dose singola di 2 g di [nome di fantasia], equivalenti a 200 μ g di 17 β -estradiolo (E2), sono stati determinati i valori seguenti: $AUC_{80-\infty} = 887,5$ pg/ml*h; $AUC_{80-tz} = 799,5$ pg/ml*h; $C_{80max} = 86,2$ pg/ml. La media geometrica dell'emivita di E2 era pari a 5,05 ore, con un'elevata variabilità interindividuale. In un altro studio, le concentrazioni sieriche medie di estradiolo al basale e al giorno 31 (ossia circa 36 ore dopo la somministrazione del farmaco in studio il giorno 29) erano rispettivamente 6,4 pg/ml e 15,1 pg/ml, nel gruppo trattato con [nome di fantasia], e rispettivamente 4,4 pg/ml e 6,2 pg/ml, nel gruppo trattato con placebo.

L'estradiolo viene metabolizzato rapidamente nel fegato e nel tratto intestinale in estrone e successivamente in estriolo. La conversione dell'estradiolo in estriolo è irreversibile. Oltre il 95% dell'estriolo viene escreto nelle urine, principalmente sotto forma di glucuronidi.

Paragrafo 5.3. Dati preclinici di sicurezza

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo. L'eventuale paragrafo esistente deve essere cancellato].

Il 17 β -estradiolo è una sostanza ben nota. Gli studi preclinici non hanno fornito dati aggiuntivi di rilievo per la sicurezza clinica, oltre a quelli già inclusi in altri paragrafi dell'RCP.

Paragrafo 6.5. Natura e contenuto del contenitore

[Il testo seguente deve essere cancellato da questo paragrafo]

[...] e uso cutaneo nella zona genitale esterna.

II. Foglio illustrativo

[Le informazioni sul prodotto esistenti dovranno essere modificate (inserimento, sostituzione o cancellazione del testo, come appropriato) per rispecchiare il testo concordato riportato di seguito]

1. Che cos'è [nome di fantasia] e a cosa serve

[Tutto il testo seguente deve essere cancellato da questo paragrafo]

[nome di fantasia] è una crema contenente estradiolo per uso vaginale.

[nome di fantasia] è utilizzato:

per il trattamento dei disturbi atrofici della vagina e della vulva dovuti a carenza di estrogeni, ad esempio vaginite atrofica, problemi durante il coito, stenosi (restringimento) vaginale, atrofia vulvare con bruciore e prurito

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo].

[nome di fantasia] è una crema per uso vaginale che contiene estradiolo.

- L'estradiolo è un ormone sessuale femminile.
- Appartiene a un gruppo di ormoni chiamati estrogeni.
- È esattamente identico all'estradiolo prodotto dalle ovaie nelle donne.

[nome di fantasia] appartiene a un gruppo di medicinali chiamati terapia ormonale sostitutiva (TOS).

È usata per alleviare i sintomi della menopausa nella vagina, come secchezza o irritazione. In termini medici, ciò si definisce "atrofia vaginale". È causata da un calo dei livelli di estrogeni nell'organismo, un fenomeno naturale dopo la menopausa.

[nome di fantasia] agisce sostituendo gli estrogeni che vengono di norma prodotti nelle donne dalle ovaie. Viene inserito in vagina, in modo tale che l'ormone sia rilasciato dove è necessario. Ciò può alleviare il fastidio vaginale.

2. **Prima di usare [nome di fantasia]**

[Il testo attualmente esistente deve essere cancellato da questo paragrafo e sostituito dal testo sotto riportato].

Durante il trattamento con [nome di fantasia], dopo ogni applicazione si ha un aumento transitorio della quantità di estradiolo nel sangue, al di sopra dell'intervallo fisiologico delle donne in post-menopausa. Pertanto, per motivi di sicurezza, non deve usare [nome di fantasia] per più di 4 settimane.

Non usi [nome di fantasia] se utilizza altri medicinali per la TOS, come compresse, cerotti o gel a base di estrogeni per il trattamento delle vampate o la prevenzione dell'osteoporosi.

Storia medica e controlli regolari

L'uso della TOS comporta rischi che devono essere considerati nel decidere se iniziare o continuare il trattamento con [nome di fantasia].

Prima di iniziare (o riprendere) la TOS, il medico le chiederà informazioni sulla sua storia medica personale e familiare. Il medico potrà decidere di eseguire un esame obiettivo, che potrebbe comprendere un esame del seno e/o un esame interno, se necessario.

Si sottoponga a uno screening del seno regolarmente, secondo le raccomandazioni del medico.

Non usi [nome di fantasia]

- se è **allergica** (ipersensibile) all'**estradiolo** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 Altre informazioni)
- se ha o ha avuto in passato, o se si sospetta che lei abbia, un **cancro al seno**
- se ha o ha avuto in passato, o se si sospetta che lei abbia, **un cancro sensibile agli estrogeni**, come il cancro del rivestimento dell'utero (endometrio)
- se ha **sanguinamento vaginale inspiegabile**
- se presenta un eccessivo **ispessimento del rivestimento dell'utero** (iperplasia endometriale), non trattato
- se ha o avuto in passato un **coagulo di sangue in una vena** (trombosi), ad esempio nelle gambe (trombosi venosa profonda), o nei polmoni (embolia polmonare)
- se ha un **disturbo della coagulazione del sangue** (come carenza di proteina C, di proteina S o di antitrombina)
- se ha o avuto di recente una malattia causata da coaguli di sangue nelle arterie, come **infarto cardiaco, ictus o angina**
- se ha o avuto in passato una **malattia del fegato** e i test della funzione del fegato non sono tornati nella norma
- se ha un raro problema del sangue chiamato "**porfiria**", che viene trasmesso per via familiare (ereditario).

Se una qualsiasi delle condizioni sopra citate compare per la prima volta durante l'uso di [nome di fantasia], smetta subito di utilizzarlo e consulti immediatamente il medico.

Faccia particolare attenzione con [nome di fantasia]

Informi il medico prima di iniziare il trattamento se ha o ha avuto in passato uno dei problemi seguenti. In tale caso, dovrà recarsi dal medico più spesso per i controlli. [nome di fantasia] è destinato al trattamento locale a breve termine (4 settimane) nella vagina e l'assorbimento nel sangue è limitato. È quindi meno probabile che le condizioni elencate di seguito si aggravino o si ripresentino durante il trattamento con [nome di fantasia].

- Asma
- Epilessia
- Diabete
- Calcoli biliari

- Pressione sanguigna alta
- Emicrania o mal di testa intenso
- Un disturbo del fegato, come un tumore benigno del fegato
- Crescita al di fuori dell'utero del rivestimento dell'utero (endometriosi) o precedenti di crescita eccessiva del rivestimento dell'utero (iperplasia endometriale)
- Una malattia che colpisce il timpano e l'udito (otosclerosi)
- Una malattia del sistema immunitario che colpisce diversi organi (lupus eritematoso sistemico, LES)
- Aumento del rischio di sviluppare un cancro sensibile agli estrogeni (come l'avere una madre, sorella o nonna che ha avuto un cancro al seno)
- Aumento del rischio di sviluppare coaguli di sangue (vedere "Coaguli di sangue in una vena (trombosi)")
- Fibromi all'interno dell'utero
- Livello molto alto di grassi nel sangue (trigliceridi)
- Ritenzione di liquidi dovuta a problemi al cuore o ai reni.

Non usi [nome di fantasia] se utilizza altri medicinali per la TOS, come compresse, cerotti o gel a base di estrogeni per il trattamento delle vampate o la prevenzione dell'osteoporosi.

Interrompa il trattamento con [nome di fantasia] e consulti immediatamente il medico

Se nota uno dei sintomi seguenti quando utilizza la TOS:

- mal di testa simili a emicranie che compaiono per la prima volta
- ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi (ittero). Questi possono esseri segni di una malattia del fegato.
- Un forte aumento della pressione sanguigna (i sintomi potrebbero essere mal di testa, stanchezza, capogiri)
- Una qualsiasi delle condizioni citate nel paragrafo "Non usi [nome di fantasia]"

Se inizia una gravidanza

Se nota segni di un coagulo di sangue, come:

- gonfiore doloroso e rossore delle gambe
- dolore improvviso al torace
- difficoltà di respirazione

Per maggiori informazioni, vedere il paragrafo "Coaguli di sangue in una vena (trombosi)".

I rischi seguenti valgono per i medicinali TOS che circolano nel sangue. Non è noto come tali rischi si applichino ai trattamenti somministrati per via locale, come [nome di fantasia].

TOS e cancro

Ispessimento eccessivo del rivestimento dell'utero (iperplasia endometriale) e cancro del rivestimento dell'utero (cancro dell'endometrio)

L'assunzione di TOS a base di soli estrogeni per un lungo periodo può aumentare il rischio di sviluppare un cancro del rivestimento dell'utero (l'endometrio). Non è certo se l'uso

prolungato (più di un anno) o ripetuto di medicinali a base di estrogeni locali somministrati per via vaginale comporti un rischio simile.

La comparsa di **sanguinamento da rottura o perdite di sangue scuro** non rappresenta in genere motivo di preoccupazione; tuttavia, dovrà prendere un appuntamento con il medico. Potrebbe essere un segno di un ispessimento dell'endometrio.

Cancro al seno

Le prove suggeriscono che l'assunzione di TOS a base di estroprogestinici combinati ed eventualmente anche a base di soli estrogeni aumenta il rischio di cancro al seno. Il rischio aggiuntivo dipende dalla durata di assunzione della TOS. Il rischio aggiuntivo diventa evidente nel giro di alcuni anni. Tuttavia, ritorna ai livelli normali entro alcuni anni (al massimo 5) dall'interruzione del trattamento.

Per le donne che hanno subito l'asportazione dell'utero e che utilizzano TOS a base di soli estrogeni da 5 anni, si evidenzia un aumento scarso o nullo del rischio di cancro al seno.

Confronto

Nelle donne di età compresa tra 50 e 79 anni che non seguono la TOS, in media da 9 a 14 donne su mille ricevono una diagnosi di cancro al seno nell'arco di 5 anni. Nelle donne di età compresa tra 50 e 79 anni che seguono la TOS estroprogestinica nell'arco di 5 anni, vi saranno da 13 a 20 casi su 1000 utilizzatrici (ossia 4-6 casi in più).

Esegua un controllo regolare del seno. Consulti il medico se nota cambiamenti, quali:

- pelle a buccia d'arancia
- cambiamenti nel capezzolo
- noduli visibili o palpabili

Cancro delle ovaie

Il cancro delle ovaie è raro. Un lieve aumento del rischio di cancro delle ovaie è stato segnalato nelle donne che seguono la TOS per almeno 5-10 anni.

Nelle donne di età compresa tra 50 e 69 anni che non seguono la TOS, in media circa 2 donne su 1 000 ricevono una diagnosi di cancro delle ovaie nell'arco di un periodo di 5 anni. Nelle donne che seguono la TOS da 5 anni, vi saranno da 2 a 3 casi ogni utilizzatrici (ossia fino a 1 caso in più).

Effetto della TOS sul cuore e sulla circolazione

Coaguli di sangue in una vena (trombosi)

Il rischio che si formino coaguli di sangue nelle vene è da 1,3 a 3 volte più alto nelle donne che seguono la TOS rispetto alle donne che non ne fanno uso, soprattutto durante il primo anno di trattamento.

I coaguli di sangue possono essere gravi e, se uno di essi si sposta verso i polmoni, può causare dolore al torace, affanno, svenimento o anche la morte.

Esiste una maggiore probabilità di sviluppare un coagulo di sangue nelle vene con l'aumentare dell'età e nel caso di una qualsiasi delle condizioni seguenti. Informi il medico se rientra in una di queste situazioni:

- non è in grado di camminare per un lungo periodo a causa di un importante intervento chirurgico, di una lesione o di una malattia
- è gravemente sovrappeso (Indice di Massa Corporea, $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$)
- ha un problema di coagulazione del sangue che necessita di trattamento a lungo termine con un medicinale utilizzato per prevenire la formazione di coaguli di sangue
- se uno dei suoi parenti stretti ha avuto in passato un coagulo di sangue nella gamba, nel polmone o in un altro organo
- ha il lupus eritematoso sistemico (LES)
- ha il cancro.

Per i segni di un coagulo di sangue, vedere “Interrompa il trattamento con [nome di fantasia] e consulti immediatamente il medico”.

Confronto

Osservando le donne intorno ai 50 anni che non seguono la TOS, nell’arco di 5 anni si prevede, in media, che da 4 a 7 donne su 1 000 sviluppino un coagulo di sangue in una vena.

Nelle donne intorno ai 50 anni che seguono la TOS estroprogestinica da più di 5 anni, vi saranno da 9 a 12 casi su 1000 utilizzatrici (ossia 5 casi in più).

Nelle donne intorno ai 50 anni che hanno subito l’asportazione dell’utero e seguono la TOS a base di soli estrogeni da più di 5 anni, vi saranno da 5 a 8 casi su 1000 utilizzatrici (ossia 1 caso in più).

Malattia del cuore (infarto cardiaco)

Non vi sono prove che la TOS prevenga un infarto cardiaco.

Le donne di età superiore a 60 anni che seguono la TOS estroprogestinica hanno una probabilità leggermente maggiore di sviluppare una malattia del cuore, rispetto alle donne che non fanno uso della TOS.

Per le donne che hanno subito l’asportazione dell’utero e che utilizzano la TOS a base di soli estrogeni, non vi è un aumento del rischio di sviluppare una malattia del cuore.

Ictus

Il rischio di avere un ictus è circa 1,5 volte più alto in chi segue la TOS rispetto a chi non ne fa uso. Il numero di casi di ictus in più dovuti all’uso di la TOS aumenta con l’età.

Confronto

Osservando le donne intorno ai 50 anni che non seguono la TOS, si prevede, in media, che 8 donne su 1 000 abbiano un ictus nell’arco di 5 anni. Nelle donne intorno ai 50 anni che seguono la TOS, vi saranno 11 casi su 1000 utilizzatrici nell’arco di 5 anni (ossia 3 casi in più).

Altre condizioni cliniche

La TOS non previene la perdita di memoria. Vi sono alcune prove di un maggiore rischio di perdita della memoria nelle donne che iniziano la TOS dopo i 65 anni di età. Chieda consiglio al medico.

Nota

L'alcol cetilstearilico può causare irritazione locale della pelle (ad esempio dermatite da contatto).

Non usi [nome di fantasia] immediatamente prima di un rapporto sessuale o come lubrificante, al fine di evitare possibili effetti indesiderati nel partner.

Faccia particolare attenzione quando usa [nome di fantasia] insieme a prodotti a base di lattice (ad esempio profilattici, diaframma), perché contiene eccipienti (altri componenti, in particolare stearati) che possono ridurre la funzionalità di tali prodotti, rendendoli meno affidabili.

Se la pelle della vagina è molto vulnerabile, faccia attenzione quando inserisce l'applicatore in vagina.

Uso di altri medicinali

Le interazioni di [nome di fantasia] con altri medicinali non sono state studiate.

Gravidanza e allattamento

[nome di fantasia] è destinato esclusivamente all'uso nelle donne in post-menopausa. Se inizia una gravidanza, interrompa il trattamento con [nome di fantasia] e contatti il medico. [nome di fantasia] non deve essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Nessun effetto noto.

3. Come usare [nome di fantasia]

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo e l'eventuale testo esistente cancellato]

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni riportate in questo foglio illustrativo. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Istruzioni di dosaggio, modo e durata di somministrazione

A meno che non abbia ricevuto istruzioni diverse dal medico per l'uso di [nome di fantasia], si applicano le informazioni seguenti. Segua sempre le istruzioni per l'uso; in caso contrario, [nome di fantasia] potrebbe non agire correttamente.

Come usare [nome di fantasia]

[nome di fantasia] è una crema per uso vaginale.

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

Può iniziare a utilizzare [nome di fantasia] in qualsiasi giorno sia comodo per lei.

[nome di fantasia] deve essere applicato con un applicatore.

Inserisca il contenuto di 1 applicatore riempito (= 2 g di crema) la sera prima di coricarsi. Nella prima settimana di trattamento, [nome di fantasia] deve essere applicato a giorni alterni, ossia a intervalli di 48 ore, e successivamente due volte alla settimana (dose di mantenimento). Dopo ogni utilizzo l'applicatore deve essere pulito con acqua calda. Il trattamento non deve superare le 4 settimane. Non usi l'eventuale contenuto residuo dopo aver completato il ciclo di trattamento.

[In questo paragrafo viene inserito l'uso della crema con l'applicatore. Questa parte del paragrafo 3 non è stata modificata durante la presente procedura]

[...]

[Il testo seguente deve essere inserito dopo il paragrafo "Pulire l'applicatore dopo l'uso"]

Nel caso in cui l'applicatore sia danneggiato, non lo utilizzi e informi il produttore.

Per quanto tempo deve continuare a usare [nome di fantasia]?

[nome di fantasia] non deve essere usato per più di 4 settimane.

Non è noto se il trattamento prolungato o cicli ripetuti di trattamento causino un ispessimento del rivestimento dell'utero (iperplasia endometriale) e cancro dell'utero (cancro dell'endometrio). Pertanto, il trattamento prolungato oltre le 4 settimane non è raccomandato. Se i sintomi di atrofia vaginale persistono oltre le 4 settimane, devono essere considerate terapie alternative. Consulti il medico.

Se ha emorragia (sanguinamento) o perdite di sangue scuro (macchie), interrompa il trattamento con [nome di fantasia]. Di solito ciò non rappresenta motivo di preoccupazione; tuttavia, dovrà prendere un appuntamento con il medico.

Se usa più [nome di fantasia] di quanto deve

Se usa troppo [nome di fantasia] in una sola occasione, possono verificarsi effetti indesiderati, quali nausea. Consulti il medico o il farmacista.

Se dimentica di usare [nome di fantasia]

Non usi una dose doppia di [nome di fantasia] per compensare la dimenticanza della dose. Continui il trattamento come al solito.

Se interrompe il trattamento con [nome di fantasia]

Il medico le spiegherà gli effetti dell'interruzione del trattamento e quando interromperlo. Discuterà inoltre con lei altre possibilità di trattamento.

4. Possibili effetti indesiderati

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo e l'eventuale testo esistente cancellato]

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Per esprimere la frequenza di effetti indesiderati si utilizzano le seguenti categorie:

Molto comune:	più di 1 paziente trattato su 10
Comune:	da 1 a 10 pazienti trattati su 100
Non comune:	da 1 a 10 pazienti trattati su 1000
Raro:	da 1 a 10 pazienti trattati su 10000
Molto raro:	meno di 1 paziente trattato su 10000
Non nota:	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Non comune: possono verificarsi lieve irritazione locale passeggera (ad esempio prurito, bruciore) e lieve secrezione.

Molto raro: reazioni allergiche.

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi con il trattamento con estrogeni per via orale e/o transdermica:

- Malattia della cistifellea
- Vari disturbi della pelle:
 - o alterazione del colore della pelle, in particolare del viso o del collo, nota come “macchie della gravidanza” (cloasma)
 - o noduli rossastri dolorosi sulla pelle (eritema nodoso)
 - o eruzione cutanea con arrossamento o piaghe a forma di bersaglio (eritema multiforme)

Comune

Depressione, perdita dei capelli, dolore alle articolazioni, crampi alle gambe, sanguinamento uterino anormale, dolore al seno, dolorabilità del seno, ingrossamento del seno, secrezione mammaria, aumento o perdita di peso, aumento dei grassi nel sangue (trigliceridi)

Non comune

Vaginite, comprendente infezione dei genitali causata da un fungo, alterazioni dell'impulso sessuale, disturbi dell'umore, capogiri, mal di testa, emicrania, ansia, intolleranza alle lenti a contatto, coaguli di sangue in una vena (trombosi), nausea, gonfiore addominale, dolore addominale, irsutismo, prurito, eruzione cutanea, edema.

Anche i seguenti eventi avversi sono stati associati alla terapia con estrogeni per via orale e/o transdermica:

- cancro al seno
- iperplasia e carcinoma endometriali
- cancro delle ovaie

- coaguli di sangue nelle vene delle gambe o dei polmoni (tromboembolia venosa)
- malattia del cuore
- ictus
- probabile perdita di memoria se la terapia ormonale sostitutiva viene iniziata a un'età superiore ai 65 anni

Per maggiori informazioni su questi effetti indesiderati, vedere il paragrafo 2

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al <medico> <o><, > <al farmacista> <o all'infermiere>. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)*. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Se uno degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

Parte B. - Medicinali contenenti estradiolo 0,005 % p / p / prednisolone 0,4 % p / p

[Le informazioni sul prodotto esistenti dovranno essere modificate (inserimento, sostituzione o cancellazione del testo, come appropriato) per rispecchiare il testo concordato riportato di seguito]

I. Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.1 - Indicazioni terapeutiche

[Il testo dell'indicazione deve essere cancellato e al suo posto deve essere inserito il testo seguente]

Per il trattamento esterno iniziale a breve termine di patologie acute e lievi della cute della zona genitale femminile esterna, caratterizzate da infiammazione, bruciore e prurito, per le quali sono indicati i corticosteroidi ad azione debole e l'estradiolo, nelle pazienti in post-menopausa.

Paragrafo 4.2. Posologia e modo di somministrazione

[Il testo seguente deve essere inserito, in sostituzione del testo esistente, nel paragrafo pertinente]

[nome di fantasia] (circa 1 cm di crema) viene applicato in strato sottile con le dita, una volta al giorno, sulle aree cutanee interessate della zona genitale femminile esterna massaggiando delicatamente.

La dose massima è di una volta al giorno.

[nome di fantasia] non deve essere applicato per via intravaginale o su altre parti della zona genitale interna.

Nella maggior parte dei casi, [nome di fantasia] è utilizzato per 2-3 settimane. L'applicazione oltre le 4 settimane non è raccomandata, a causa della potenziale esposizione sistemica all'estradiolo durante il trattamento. Inoltre, a causa del corticosteroide prednisolone contenuto in [nome di fantasia], con l'uso prolungato potrebbe verificarsi atrofia cutanea, aumentando ulteriormente l'esposizione sistemica all'estradiolo.

[Il testo seguente deve essere cancellato da questo paragrafo]

Il medico deciderà la durata del trattamento e l'eventuale necessità di un ulteriore trattamento con una crema a base di estradiolo ad alto dosaggio, priva di corticosteroidi, o con una crema priva di principi attivi.

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo]

[nome di fantasia] non deve essere usato nei bambini o negli adolescenti.

Paragrafo 4.3. Controindicazioni

[Questo paragrafo deve contenere tutto il testo seguente]

[nome di fantasia] non deve essere usato nei casi seguenti:

- ipersensibilità nota all'estradiolo, al prednisolone, all'alcol cetilstearylco o ad uno qualsiasi degli eccipienti di [nome di fantasia]
- tumori benigni o maligni estrogeno-dipendenti (ad esempio leiomioma dell'utero, cancro dell'endometrio) accertati o sospetti
- anamnesi positiva per tumori maligni estrogeno-dipendenti
- sanguinamento genitale non specificato
- iperplasia endometriale non trattata
- patologie cutanee nella zona genitale esterna, causate da infezioni batteriche, micotiche o virali

Paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo. Il testo esistente pertinente deve essere modificato di conseguenza]

La terapia con [nome di fantasia] deve essere somministrata solo unitamente al monitoraggio clinico. Se si verifica sanguinamento genitale inatteso, il trattamento deve essere interrotto e deve esserne ricercata la causa, anche con ecografia vaginale e biopsia endometriale, al fine di escludere un'iperplasia o un tumore maligno dell'endometrio.

La stimolazione con estrogeni non contrastati può provocare una trasformazione premaligna nei foci residui di endometriosi. Si consiglia pertanto cautela nell'utilizzo di questo medicinale in donne sottoposte a isterectomia a causa di endometriosi, soprattutto se è accertata la presenza di endometriosi residua.

[Il testo seguente deve essere cancellato da questo paragrafo]

[nome di fantasia] può essere utilizzato solo con particolare cautela, dopo un'attenta valutazione clinica dei rischi e dei benefici, nei seguenti casi:

- anamnesi positiva per tumori maligni estrogeno-dipendenti
- tumori dell'utero (leiomioma, mioma uterino)

L'uso prolungato di [nome di fantasia] su aree estese può essere effettuato solo con particolare cautela, dopo un'attenta valutazione clinica dei rischi e dei benefici, nei casi di:

- endometriosi.

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo. Il testo esistente pertinente deve essere modificato di conseguenza]

[nome di fantasia] non deve essere usato immediatamente prima di un rapporto sessuale o come lubrificante.

[Il testo seguente deve essere cancellato da questo paragrafo]

Durante l'uso prolungato, si richiede vigilanza al fine di rilevare possibili effetti sistemici. Per precauzione, [nome di fantasia] non può essere usato nei bambini o negli adolescenti.

Paragrafo 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo]

Non ci sono dati disponibili.

[Il testo seguente deve essere cancellato da questo paragrafo]

Nessuna nota.

Paragrafo 4.8. Effetti indesiderati

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo. Il testo esistente pertinente deve essere modificato di conseguenza]

Si richiede vigilanza per rilevare possibili effetti indesiderati sistemici e atrofia cutanea. L'uso particolarmente prolungato (> 4 settimane) non è pertanto raccomandato.

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Molto raro ($< 1/10000$)
Patologie sistemiche e condizioni riguardanti la sede di somministrazione	Irritazione cutanea lieve, transitoria (ad esempio bruciore, eritema)	Reazione cutanea di ipersensibilità (eczema da contatto allergico)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Spotting	

[...]

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo].

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 riportato nell'Allegato V***.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Paragrafo 5.1. Proprietà farmacodinamiche

[...]

Estradiolo

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo. Il testo esistente pertinente deve essere modificato di conseguenza]

Come principio attivo, [nome di fantasia] contiene 17 β -estradiolo (0,005%). L'estradiolo è l'estrogeno naturale più potente con azione a livello intracellulare.

[Tutto il testo seguente deve essere cancellato da questo paragrafo]

Oltre ai tipici effetti ormonali durante il periodo riproduttivo, concentrazioni più elevate di estradiolo producono inoltre effetti caratteristici sulla cute. A una concentrazione di $\geq 0,01\%$ circa per via topica o sistemica, l'estradiolo dilata i capillari e favorisce la perfusione ematica generale. Gli estrogeni stimolano la proliferazione delle cellule epiteliali nella zona genitale e nel tratto urinario, oltre ad aumentare la sintesi del collagene nella cute.

Analogamente ad altri ormoni steroidei, dopo la somministrazione sistemica, l'estradiolo agisce direttamente sulle informazioni genetiche (DNA) tramite recettori specifici. Pertanto, l'estradiolo ha un effetto sulla trascrizione (sintesi di RNA) e stimola quindi la sintesi di specifiche proteine. Inoltre, l'estradiolo ha effetti non genomici rapidi (trasduzione del segnale).

[...]

Prednisolone

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo. Il testo esistente pertinente deve essere modificato di conseguenza]

Secondo il sistema di classificazione standard attuale per i corticosteroidi topici, ossia debole (I), moderatamente potente (II), potente (III) e molto potente (IV), il prednisolone – strettamente correlato all'idrocortisone naturale (= cortisolo) – appartiene al primo gruppo. Pertanto, il prednisolone è particolarmente adatto per il trattamento delle dermatosi infiammatorie in zone problematiche, avendo deboli proprietà antinfiammatorie, antiallergiche e antipruriginose.

Paragrafo 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Estradiolo

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo. Il testo esistente pertinente deve essere modificato di conseguenza]

Non sono stati eseguiti studi sull'assorbimento dermico nell'ambito della zona genitale femminile interna dell'estradiolo derivato da [nome di fantasia].

[...]

II. Foglio illustrativo

[Le informazioni sul prodotto esistenti dovranno essere modificate (inserimento, sostituzione o cancellazione del testo, come appropriato) per rispecchiare il testo concordato riportato di seguito]

1. CHE COS'È [nome di fantasia] E A Cosa Serve

[nome di fantasia] è un medicinale che contiene estradiolo e prednisolone.

Indicazioni terapeutiche (aree di utilizzo):

[Il testo dell'indicazione deve essere cancellato e al suo posto deve essere inserito il testo seguente]

Per il trattamento esterno iniziale a breve termine di malattie acute e lievi della cute della zona genitale femminile esterna, caratterizzate da infiammazione, bruciore e prurito, per le quali sono indicati i corticosteroidi ad azione debole e l'estradiolo, nelle donne dopo la menopausa.

[Il testo seguente deve essere cancellato]

[nome di fantasia] crema è usato nelle donne per il trattamento dei disturbi atrofici della vulva, dovuti a carenza di estrogeni, e per lichen sclerosus (segni cutanei cronici con prurito) sui genitali esterni.

2. PRIMA DI USARE [nome di fantasia]

Non usi [nome di fantasia]

[Questo paragrafo deve contenere solo tutto il testo seguente]

- se ha un'allergia (ipersensibilità) accertata all'estradiolo, al prednisolone, all'alcol cetilstearylco o ad uno qualsiasi degli altri componenti di [nome di fantasia]
- se ha un tumore benigno o maligno sensibile agli estrogeni, come fibromi all'interno dell'utero o uterini o cancro del rivestimento dell'utero, o se si sospetta che lei abbia un tale tipo di tumore
- se ha sviluppato in passato tumori maligni sensibili agli estrogeni
- se ha sanguinamento vaginale inspiegabile
- se ha un'iperplasia endometriale non trattata (un ispessimento del rivestimento dell'utero)
- se ha malattie della pelle nella zona genitale esterna, causate da infezioni batteriche, micotiche o virali

Faccia particolare attenzione con [nome di fantasia]

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo. Il testo esistente pertinente deve essere modificato di conseguenza]

- Deve usare [nome di fantasia] solo sotto controllo medico. In particolare, se compare sanguinamento genitale inatteso, deve interrompere il trattamento con [nome di fantasia] e consultare il medico
- se soffre o ha sofferto in passato di endometriosi e si è sottoposta a isterectomia (asportazione dell'utero)
- se utilizza [nome di fantasia] insieme a prodotti a base di lattice (ad esempio profilattici, diaframma). Questo medicinale contiene componenti inattivi (in particolare stearati) che possono ridurre la funzionalità di tali prodotti, rendendoli meno affidabili.
- Non deve usare [nome di fantasia] immediatamente prima di un rapporto sessuale o come lubrificante.

[Il testo seguente deve essere cancellato]

Durante l'uso prolungato, deve controllare la comparsa di possibili effetti sistemici (che interessano l'intero organismo).

Per precauzione, [nome di fantasia] non può essere usato nei bambini o negli adolescenti.

[...]

3. COME USARE [nome di fantasia]

[...]

[Il testo seguente deve essere inserito in questo paragrafo. Il testo esistente pertinente deve essere modificato di conseguenza]

[nome di fantasia] viene applicato in strato sottile (una striscia di pomata lunga circa 1 cm), una volta al giorno, con le dita sulle aree della pelle interessate della zona genitale femminile esterna massaggiando delicatamente. [nome di fantasia] non deve essere applicato per via intravaginale o su altre parti della zona genitale interna.

La dose massima è una volta al giorno.

Nella maggior parte dei casi, [nome di fantasia] è utilizzato per 2-3 settimane. L'uso oltre le 4 settimane non è raccomandato.

[Il testo seguente deve essere cancellato]

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà utilizzare la crema e se è necessario un ulteriore trattamento con una crema a base di estradiolo ad alto dosaggio, priva di corticosteroidi, o con una crema non contenente principi attivi.

[Deve essere inserito il testo seguente]

[nome di fantasia] non deve essere usato nei bambini o negli adolescenti.

[...]

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

[...]

[Il testo seguente deve essere cancellato]

In caso di uso prolungato (oltre le 4 settimane), deve controllare la comparsa di possibili effetti indesiderati sistemici (ad esempio dolore al torace) e atrofia della pelle.

[...]

[Deve essere inserito il testo seguente]

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al <medico> <o><, > <al farmacista> <o all'infermiere>. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V***. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]