

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Climara 100 microgrammi/24 h cerotti transdermici

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto di 25 cm<sup>2</sup> contiene 7,6 mg di estradiolo (corrispondente a 7,8 mg di estradiolo emiidrato) con un rilascio medio di 100 microgrammi di estradiolo in 24 ore.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotto transdermico ovale, con matrice omogenea traslucida su film di supporto trasparente.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Terapia ormonale sostitutiva per la sintomatologia da carenza estrogenica in donne in postmenopausa da oltre un anno.
- Prevenzione dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa ad alto rischio di future fratture che presentano intolleranze o controindicazioni specifiche ad altri medicinali autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi. (Vedere anche paragrafo 4.4).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Climara è un cerotto contenente esclusivamente estrogeni da applicare sulla pelle una volta alla settimana.

Per l'inizio e la prosecuzione del trattamento dei sintomi postmenopausali deve essere impiegata la dose minima efficace per il più breve periodo di tempo (Vedere anche paragrafo 4.4). Il trattamento per il controllo della sintomatologia menopausale va iniziato con il cerotto di Climara a più basso dosaggio, ma se necessario, si può ricorrere a quello a dosaggio superiore. Una volta instaurata la terapia, deve essere usata la dose minima efficace nell'alleviare i sintomi.

Per la prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale si raccomanda Climara 50. Le donne che utilizzano Climara 100 per sintomi postmenopausali possono continuare con tale dosaggio.

Nelle donne con utero intatto deve essere abbinato a Climara un progestinico per almeno 12-14 giorni al mese. Tranne nei casi in cui ci sia una precedente diagnosi di endometriosi, l'associazione di un progestinico non è raccomandata nelle donne isterectomizzate.

##### Uso continuato

Il cerotto va applicato una volta alla settimana con regime continuativo, e sostituito dopo sette giorni da uno nuovo applicato in una sede diversa.

##### Uso ciclico

I cerotti possono essere prescritti anche con regime ciclico. Se si preferisce questa alternativa, applicare i cerotti settimanalmente per 3 settimane consecutive e far seguire un intervallo di 7 giorni, senza applicazione del cerotto, prima di iniziare un nuovo ciclo.

#### Come iniziare Climara

Le donne non in terapia con estrogeni o che passano da un trattamento continuo con un prodotto combinato per la TOS possono iniziare il trattamento in qualsiasi momento.

Le pazienti che passano da un regime di TOS sequenziale continuo, devono iniziare il giorno successivo a quello di completamento del precedente regime.

Le pazienti che passano da un regime di TOS ciclico, devono iniziare il giorno successivo al termine della pausa di sospensione.

#### Perdita o mancato utilizzo di cerotti

In caso di distacco del cerotto prima del termine dei sette giorni, è possibile riapplicarlo. Se necessario, applicare un cerotto nuovo, che deve essere mantenuto in loco per il periodo rimanente a coprire i 7 giorni dell'intervallo di dosaggio.

Se la paziente dimentica di sostituire il cerotto, deve provvedere al più presto appena se ne ricorda. Il cerotto successivo deve essere applicato dopo il consueto periodo di 7 giorni.

Qualora l'applicazione del nuovo cerotto dovesse ritardare di alcuni giorni, può verificarsi una maggiore probabilità di emorragie da rottura e spotting.

#### Modo di somministrazione

Dopo aver tolto la pellicola protettiva, applicare la parte adesiva del cerotto Climara su una area cutanea pulita e asciutta del tronco o delle natiche. Climara non deve essere applicato sul seno. La zona di applicazione deve essere cambiata di volta in volta, ad intervalli di una settimana, tra le diverse aree. La zona cutanea scelta non deve essere unta, lesa o irritata e si deve evitare il giro vita poiché indumenti stretti possono provocare il distacco del cerotto. Togliere la pellicola protettiva e applicare immediatamente il cerotto nella zona scelta premendo saldamente col palmo della mano per almeno 10 secondi. Assicurarsi di un buon contatto con la pelle, soprattutto ai margini. Il cerotto va sostituito una volta alla settimana. Se l'applicazione è corretta, è possibile fare il bagno o la doccia come di consueto. Si potrebbe comunque avere il distacco del cerotto dalla pelle in seguito a bagni molto caldi e a sauna.

#### Popolazione pediatrica

Climara non è indicato per l'uso in bambini e adolescenti

#### Pazienti anziani

Non ci sono dati che indichino la necessità di un aggiustamento della dose nelle pazienti anziane. Per le donne di età superiore a 65 anni, vedere paragrafo 4.4.

#### Pazienti con compromissione della funzione epatica

Climara non è stato studiato specificamente in pazienti con compromissione della funzione epatica. In donne con compromissione della funzione epatica vedere paragrafo 4.4.

### **4.3 Controindicazioni**

- Carcinoma mammario accertato, pregresso, o sospetto
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti accertati o sospetti (per esempio carcinoma dell'endometrio)
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato
- Iperplasia endometriale non trattata
- Tromboembolismo venoso pregresso o in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Stati trombofilici accertati (ad es. deficit di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4)
- Malattia tromboembolica arteriosa in atto o recente (per esempio, angina, infarto del miocardio).
- Epatopatia acuta o anamnesi di epatopatia, fino a quando i test di funzionalità epatica non siano ritornati ai valori normali
- Porfiria
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Nel trattamento dei sintomi della postmenopausa, la TOS deve essere iniziata solo per i sintomi che compromettono la qualità della vita. In ogni caso è opportuno eseguire almeno una volta all'anno un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici del trattamento, e la TOS deve essere continuata solo fino a quando il beneficio ottenuto sia superiore al rischio.

I dati relativi ai rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa precoce sono limitati. Tuttavia, in considerazione del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto rischio/beneficio per queste donne può essere più favorevole che per le donne di età più avanzata.

#### Visita medica/visita di controllo

Prima di iniziare o di riprendere la TOS, la paziente deve essere sottoposta a un'approfondita anamnesi familiare e personale. La visita medica (comprendente un esame della pelvi e del seno) deve essere guidata dall'anamnesi e dalle controindicazioni e avvertenze di impiego. Si consigliano visite di controllo periodiche in corso di trattamento la cui frequenza e natura saranno adattate alla situazione individuale. La donna deve essere consigliata in merito alle modificazioni riscontrate a livello mammario che devono essere riferite al medico o infermiere (vedere "Cancro al seno"). Controlli periodici, incluso il ricorso ad appropriati strumenti diagnostici per immagini, come la mammografia, devono essere effettuati secondo la pratica corrente e le caratteristiche cliniche valutate caso per caso.

#### Condizioni che devono essere tenute sotto controllo

Qualora si presenti una qualsiasi delle seguenti condizioni, ovvero si sia verificata in precedenza e/o aggravata durante una gravidanza o durante precedenti trattamenti ormonali, la paziente deve essere tenuta sotto stretto controllo medico. Si deve tenere presente che, durante il trattamento con Climara, queste condizioni possono ripresentarsi oppure aggravarsi, in particolare:

- Leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi
- Fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, per esempio eredità di primo grado per carcinoma mammario
- Ipertensione
- Malattie epatiche (per esempio, adenoma epatico)
- Diabete mellito con o senza interessamento vascolare
- Colelitiasi
- Eemicrania o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistemico
- Anamnesi di iperplasia endometriale (vedere di seguito)
- Epilessia

- Asma
- Otosclerosi
- Angioedema ereditario

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

Il trattamento deve essere sospeso nel caso venga scoperta una controindicazione e nelle seguenti situazioni:

- Ittero o deterioramento della funzionalità epatica
- Aumento significativo della pressione sanguigna
- Cefalea di tipo emicranico di nuova insorgenza
- Gravidanza

#### Iperplasia e carcinoma endometriale

- Nelle donne con utero intatto, la somministrazione di soli estrogeni per periodi prolungati aumenta il rischio di iperplasia e di carcinoma dell'endometrio. Il rischio di carcinoma endometriale fra le utilizzatrici di soli estrogeni aumenta da 2 a 12 volte rispetto alle non utilizzatrici, in funzione della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Alla cessazione del trattamento il rischio può rimanere elevato per almeno 10 anni.
- L'aggiunta di un progestinico ciclicamente per almeno 12 giorni per mese/ciclo di 28 giorni o la terapia continua con estro-progestinici in donne non isterectomizzate previene l'incremento del rischio associato alla TOS con soli estrogeni.
- Per dosi orali di estradiolo >2 mg, estrogeni equini coniugati >0,625 mg e cerotti >50 microgrammi/die, non è stata dimostrata la sicurezza a livello endometriale del progestinico aggiunto.
- Durante i primi mesi di trattamento possono verificarsi emorragie da rottura o spotting. Se l'emorragia da rottura, o lo spotting si verifica dopo un certo periodo di tempo dall'inizio del trattamento oppure continua dopo la sospensione del trattamento, deve esserne accertata la causa, anche mediante biopsia endometriale, per escludere un tumore maligno dell'endometrio.
- La stimolazione estrogena senza somministrazione di progestinico può condurre ad una trasformazione pre-maligna o maligna dei focolai residui di endometriosi. Pertanto, l'aggiunta di progestinici alla terapia estrogeno-sostitutiva deve essere considerata nelle donne che sono state sottoposte ad isterectomia per endometriosi nel caso di accertata endometriosi residua.

#### Cancro al seno

Le evidenze complessive suggeriscono un incremento del rischio di cancro del seno nelle donne che assumono TOS estro/progestiniche, e forse anche TOS a base di soli estrogeni, che dipende dalla durata della TOS.

#### Terapia estro-progestinica combinata

- Uno studio randomizzato controllato con placebo, il Women's Health Initiative (WHI), e gli studi epidemiologici, hanno evidenziato che l'aumento del rischio di carcinoma mammario nelle donne che assumono TOS estro-progestiniche si manifesta dopo circa 3 anni di utilizzo (vedere paragrafo 4.8).

#### Terapia estrogenica

- Lo studio WHI non ha rilevato un aumento del rischio di carcinoma mammario in donne isterectomizzate che fanno uso di TOS a base di soli estrogeni. Gli studi osservazionali hanno riportato un piccolo aumento nel rischio di avere diagnosticato un cancro al seno che è sostanzialmente più basso rispetto a quello rilevato nelle utilizzatrici di combinazioni estro-progestiniche (vedere paragrafo 4.8).

L'aumento del rischio si manifesta entro alcuni anni di trattamento, ma ritorna ai valori basali entro alcuni anni (al massimo cinque) dall'interruzione del trattamento.

La TOS, specialmente le associazioni estro-progestiniche, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che può rendere più difficile l'individuazione radiologica di un eventuale tumore mammario.

### Cancro dell'ovaio

Il cancro dell'ovaio è molto più raro del cancro della mammella.

L'evidenza epidemiologica derivata da una vasta meta-analisi indica un leggero aumento del rischio nelle donne che assumono una terapia a base di soli estrogeni o di estrogeni più progestinici; tale rischio è maggiore entro 5 anni di utilizzo della terapia e si riduce col tempo dopo l'interruzione di essa.

Alcuni altri studi, compreso lo studio WHI, suggeriscono che l'uso di una TOS combinata può essere associato a un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

### Tromboembolismo venoso

La TOS è associata ad un rischio relativo da 1,3 a 3 volte superiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tali eventi è più probabile nel primo anno di TOS che negli anni successivi (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con stati trombofilici accertati presentano un maggior rischio di TEV e la TOS può aumentare questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3)

I fattori di rischio generalmente riconosciuti per il TEV includono, l'uso di estrogeni, l'età avanzata, interventi chirurgici maggiori, l'immobilizzazione prolungata, l'obesità (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>), la gravidanza/periodo postpartum, il lupus eritematoso sistemico (LES) e il cancro. Non c'è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose nel TEV. Come in tutti i pazienti operati, si deve porre una scrupolosa attenzione alle misure profilattiche per prevenire gli episodi di TEV post-operatorio. Quando si prevede un'immobilizzazione prolungata a seguito di interventi di chirurgia elettiva, si deve prendere in considerazione la temporanea interruzione della TOS, se possibile 4-6 settimane prima dell'intervento. La TOS non deve essere ripresa fino a completa mobilizzazione della donna.

In assenza di un'anamnesi personale di TEV, alle donne con un parente di primo grado con anamnesi di trombosi in giovane età si può proporre di sottoporsi a screening, dopo averle informate delle sue limitazioni (lo screening consente di identificare solo una parte dei difetti trombofilici). Se viene identificato un difetto trombofilico che segrega con la trombosi in un familiare, o se il difetto è "grave" (ad es. deficit di antitrombina, di proteina S, di proteina C, o una combinazione di difetti) la TOS è controindicata.

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

Se si sviluppa TEV dopo l'inizio della terapia, la somministrazione del farmaco deve essere sospesa. Alle pazienti va detto di mettersi immediatamente in contatto con il medico, in caso di sintomi potenzialmente dovuti a tromboembolismo venoso (ad es. arto inferiore gonfio e dolente, dolore toracico improvviso, dispnea).

### Malattia coronarica (CAD)

Gli studi randomizzati controllati non evidenziano alcuna protezione nei confronti dell'infarto del miocardio nelle donne con o senza CAD che abbiano ricevuto TOS estro-progestinica o TOS a base di soli estrogeni.

### Terapia estro-progestinica combinata

Il rischio relativo di CAD durante l'uso di TOS estro-progestinica è lievemente aumentato. Poiché il rischio assoluto di base è in gran parte dipendente dall'età, il numero di casi aggiuntivi di CAD dovuti all'uso di estro-progestinici è molto piccolo nelle donne sane da poco in menopausa, ma aumenta in età più avanzata.

### Terapia estrogenica

I dati randomizzati controllati non hanno evidenziato rischio di CAD in donne isterectomizzate che fanno uso di terapia a base di soli estrogeni.

### Ictus ischemico

Le terapie estro-progestiniche o a base di soli estrogeni sono associate ad un aumento del rischio di ictus ischemico che può essere pari a 1,5 volte. Il rischio relativo non si modifica con l'età o il tempo trascorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio assoluto di base è in gran parte dipendente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che fanno uso di TOS aumenterà con l'avanzare dell'età (vedere paragrafo 4.8).

### Altre condizioni

Gli estrogeni possono provocare ritenzione idrica; pertanto, le pazienti affette da disfunzioni cardiache o renali devono essere tenute sotto stretto controllo medico.

Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere tenute sotto stretto controllo medico durante la terapia estrogenica o la terapia ormonale sostitutiva poiché, in donne affette da questa condizione, sono stati descritti casi rari di aumenti massivi di trigliceridi plasmatici che hanno determinato pancreatite.

Gli estrogeni aumentano i livelli di globulina legante l'ormone tiroideo (TBG), il che comporta un aumento dell'ormone tiroideo totale in circolo, come risulta dai livelli dello iodio legato alle proteine (PBI), della T4 (metodo su colonna o dosaggio radioimmunologico) o della T3 (dosaggio radioimmunologico). La captazione della T3 da parte della resina è diminuita, riflettendo gli elevati livelli di TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 libere rimangono invariate. Altre proteine leganti possono risultare elevate nel siero, per esempio la corticoglobulina (CBG) e la globulina legante l'ormone sessuale (SHBG), il che comporta, rispettivamente, un aumento dei corticosteroidi e degli ormoni sessuali circolanti. Le concentrazioni di ormone libero o biologicamente attivo rimangono inalterate. Altre proteine del plasma possono essere aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

Occasionalmente può manifestarsi cloasma, specialmente in donne con un'anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono ridurre al minimo l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante il trattamento con TOS.

La TOS non migliora la funzione cognitiva. Ci sono prove di un aumentato rischio di probabile demenza nelle donne che iniziano a utilizzare una TOS continua combinata o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni di età.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: le informazioni riguardanti l'uso di medicinali concomitanti devono essere consultate per identificare delle potenziali interazioni.

Effetti di altri medicinali su Climara

Sostanze che aumentano la clearance degli ormoni sessuali (efficacia ridotta per induzione enzimatica) per esempio:

Il metabolismo degli estrogeni può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze note per il loro effetto di induzione degli enzimi che metabolizzano i farmaci, in modo specifico gli enzimi del citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (per esempio barbiturici, fenitoina, primidone, carbamazepina) e gli anti-infettivi (per esempio, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) e eventualmente anche il felbamato, la griseofulvina, l'oxcarbazepina, il topiramato e prodotti contenenti il rimedio erboristico erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*).

Con l'applicazione transdermica si evita l'effetto di primo passaggio nel fegato, pertanto è possibile che gli estrogeni applicati per via transdermica siano influenzati dagli induttori enzimatici meno degli estrogeni orali.

Clinicamente, un aumentato metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può ridurre l'effetto e portare a cambiamenti nel profilo di sanguinamento uterino.

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia l'induzione enzimatica può durare per circa 4 settimane.

*Sostanze con effetti variabili sulla clearance degli ormoni sessuali:*

Quando co-somministrati con gli ormoni sessuali, molte combinazioni di inibitori delle proteasi HIV e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, incluse combinazioni con gli inibitori HCV, possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni. L'effetto netto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante in alcuni casi.

Perciò, devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione dei medicinali per HIV/HCV assunti in concomitanza per identificare potenziali interazioni e qualsiasi possibile raccomandazione correlata.

*Sostanze che diminuiscono la clearance degli ormoni sessuali (inibitori enzimatici):*

Inibitori forti e moderati del CYP3A4 come gli antifungini azolici (es. fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo), verapamil, macrolidi (es. claritromicina, eritromicina), diltiazem e il succo di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'estrogeno.

Altre forme di interazione

## Esami di laboratorio

L'uso di steroidi sessuali può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, inclusi i parametri biochimici relativi alla funzione epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici delle proteine (trasportatrici), come la globulina che lega i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. I cambiamenti rimangono generalmente nei normali intervalli di laboratorio. Per maggiori informazioni vedere il paragrafo 4.4 "Altre condizioni".

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

L'uso di Climara non è indicato durante la gravidanza. Se si dovesse verificare una gravidanza durante il trattamento con Climara, questo deve essere immediatamente interrotto.

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici condotti finora relativi ad accidentale esposizione del feto agli estrogeni non indicano alcun effetto teratogeno o fetotossico.

### Allattamento con latte materno

L'uso di Climara non è indicato durante l'allattamento.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare ed usare macchinari. Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari nelle utilizzatrici di Climara.

## 4.8 Effetti indesiderati

Durante i primi mesi di trattamento possono verificarsi emorragie da rottura, spotting, dolore o ingrossamento mammario. Questi eventi sono generalmente transitori e scompaiono di norma dopo i primi cicli di trattamento. La seguente tabella riporta le reazioni avverse riscontrate in studi clinici ed anche quelle rilevate dopo la commercializzazione. Le reazioni avverse sono state osservate in 3 studi clinici di fase III (n= 611 donne a rischio) ed incluse nella tabella se considerate almeno possibilmente correlate al trattamento con 50 microgrammi/die di estradiolo o 100 microgrammi/die di estradiolo rispettivamente, mediante somministrazione transdermica.

L'insorgenza di reazioni avverse al farmaco è attesa nel complesso nel 76% delle pazienti. Le reazioni avverse verificatesi in più del 10% delle pazienti nel corso degli studi clinici consistevano in reazioni legate alla sede di applicazione o dolore mammario.

Organo / Sistema	Eventi avversi riportati in studi clinici		Eventi avversi rilevati dopo la commercializzazione
	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1000, < 1/100)	
<b>GENERALE</b>	Dolore	Affaticamento, esami di laboratorio anomali <sup>1</sup> , astenia <sup>1</sup> , febbre <sup>1</sup> , sindrome influenzale <sup>1</sup> , malessere <sup>1</sup>	
<b>Patologie cardiovascolari</b>		Emicrania, palpitazioni, flebite superficiale <sup>1</sup> , ipertensione <sup>1</sup>	Eventi ischemici cerebrali
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Flatulenza, nausea	Aumento dell'appetito, costipazione, dispepsia <sup>1</sup> ,	Dolore addominale, stomaco gonfio

<b>Organo / Sistema</b>	<b>Eventi avversi riportati in studi clinici</b>		<b>Eventi avversi rilevati</b>
		diarrea <sup>1</sup> , disturbi rettali <sup>1</sup>	(distensione addominale), ittero colestatico
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Esacerbazione dell'angioedema ereditario
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Edema, aumento ponderale	Ipercolesterolemia <sup>1</sup>	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Porpora <sup>1</sup>	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico</b>		Patologia articolare, crampi muscolari	
<b>Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche</b>		Dispnea <sup>1</sup> , rinite <sup>1</sup>	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Depressione, capogiro, nervosismo, letargia, cefalea, aumento della sudorazione, vampate di calore	Ansia, insonnia, apatia, labilità emotiva, riduzione della capacità di concentrarsi, parestesia, alterazione della libido, euforia <sup>1</sup> , tremore <sup>1</sup> , agitazione <sup>1</sup>	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Prurito in sede di applicazione, rash cutaneo	Acne, alopecia, pelle secca, neoplasia benigna al seno, ingrossamento delle mammelle, dolorabilità mammaria, patologia delle unghie <sup>1</sup> , noduli cutanei <sup>1</sup> , irsutismo <sup>1</sup>	Dermatite da contatto, eczema, dolore al seno.
<b>Patologie del sistema urogenitale</b>	Disturbi mestruali, secrezioni vaginali, disturbi vulvo/vaginali	Aumento della frequenza urinaria/urgenza di urinare, neoplasia benigna dell'endometrio, iperplasia dell'endometrio, incontinenza urinaria <sup>1</sup> , cistite <sup>1</sup> , scolorimento delle urine <sup>1</sup> , ematuria <sup>1</sup> , disturbi a carico dell'utero <sup>1</sup>	Fibromi uterini
<b>Patologie dell'occhio</b>		Visione alterata <sup>1</sup> , secchezza oculare <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> sono stati osservati in casi singoli. Data la popolazione di studio ridotta (n= 611), non è possibile determinare sulla base di tali risultati se si tratta di eventi non comuni o rari.

#### Rischio di carcinoma mammario

Nelle donne che assumano una terapia estro-progestinica per più di 5 anni è segnalato un incremento del rischio di avere diagnosticato un carcinoma mammario, che può arrivare a essere doppio rispetto alle non utilizzatrici.

L'incremento del rischio nelle utilizzatrici di terapie a base di soli estrogeni è nettamente inferiore a quello osservato nelle utilizzatrici di associazioni estro-progestiniche.

Il livello di rischio dipende dalla durata d'uso (vedere paragrafo 4.4).

Vengono riportati sotto i risultati dello studio controllato da placebo (studio WHI) e dello studio epidemiologico (MWS) di dimensioni più vaste.

**Million Women study – Rischio aggiuntivo stimato di carcinoma mammario dopo 5 anni di utilizzo**

Fascia di età (anni)	Casi aggiuntivi per 1000 non utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni* <sup>2</sup>	Rischio relativo & 95% CI#	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%CI)
<b>TOS a base di soli estrogeni</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Associazioni estrogeno-progestiniche</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

\*<sup>2</sup> Tratto dai tassi d'incidenza di base nei paesi sviluppati.  
# Rischio relativo complessivo. Il rischio relativo non è costante, ma aumenta con la durata d'uso.  
**Nota:** Poiché l'incidenza di base di carcinoma mammario differisce nei diversi paesi europei, il numero di casi aggiuntivi di carcinoma mammario differisce nei diversi paesi europei; il numero di casi aggiuntivi di carcinoma mammario cambierà anche proporzionalmente.

**Studi US WHI – Rischio aggiuntivo di carcinoma mammario dopo 5 anni di utilizzo**

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo & 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%CI)
<b>TOS a base di soli estrogeni (CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)* <sup>3</sup>
<b>Associazioni estrogeno-progestiniche (CEE+MPA)§</b>			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

\*<sup>3</sup> Studio WHI in donne senza utero, che non hanno mostrato incremento del rischio di carcinoma mammario.

§ Quando l'analisi veniva ristretta alle donne che non avevano fatto uso di TOS prima dello studio non si rilevava incremento del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio era più elevato che nelle non utilizzatrici.

Rischio di carcinoma dell'endometrio

Donne in postmenopausa con l'utero

Il rischio di carcinoma endometriale è pari a circa 5 casi su 1000 donne con l'utero che non usano TOS.

Nelle donne con l'utero, l'uso di TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato, poiché aumenta il rischio di carcinoma endometriale (vedere paragrafo 4.4).

In funzione della durata d'uso e della dose di estrogeni, l'incremento del rischio di carcinoma endometriale negli studi epidemiologici varia fra 5 e 55 casi aggiuntivi per 1000 donne fra i 50 ed i 65 anni.

L'aggiunta di un progestinico alla terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire questo aumento di rischio. Nel Million Women Study, l'uso per 5 anni di TOS estrogeno/progestinica (sequenziale o combinata) non ha aumentato il rischio di carcinoma endometriale (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Cancro dell'ovaio

L'uso di una TOS a base di soli estrogeni o di estrogeno-progestinici è stato associato a un lieve aumento del rischio di una diagnosi di cancro dell'ovaio (vedere paragrafo 4.4).

Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riscontrato un aumento del rischio di cancro dell'ovaio nelle donne in corso di trattamento con una TOS rispetto alle donne che non ne avevano mai fatto uso (RR 1,43, IC al 95% 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni che seguono una TOS da 5 anni, si registra circa 1 caso aggiuntivo su 2.000 donne trattate. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono una TOS, circa 2 donne su 2.000 riceveranno una diagnosi di cancro dell'ovaio nell'arco di 5 anni.

#### Rischio di tromboembolismo venoso

La TOS è associata a un aumento del rischio relativo da 1,3 a 3 volte di sviluppare TEV, cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tali eventi è più probabile durante il primo anno di utilizzo (vedere paragrafo 4.4). Vengono riportati sotto i risultati degli studi WHI:

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

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo & 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%CI)
<b>TOS orale a base di soli estrogeni <sup>*4</sup></b>			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
<b>Associazioni estro-progestiniche orali</b>			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)
<b>*4 Studio WHI in donne senza utero</b>			

#### Rischio di coronaropatia

Il rischio di coronaropatia è leggermente aumentato nelle utilizzatrici di TOS estro/progestiniche di età superiore ai 60 anni (vedere paragrafo 4.4).

#### Rischio di ictus ischemico

L'uso di terapie a base di soli estrogeni o estro-progestiniche è associato a un incremento del rischio relativo di ictus ischemico che può arrivare a 1,5. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'uso della TOS.

Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata d'uso. Tuttavia, poiché il rischio di base è fortemente dipendente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che usano la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.4).

#### **Studi WHI combinati – Rischio aggiuntivo di ictus ischemico\*5 dopo 5 anni di utilizzo**

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo & 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%CI)
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)
<b>*5 Non è stata fatta distinzione fra ictus ischemico ed emorragico.</b>			

Sono state descritte altre reazioni avverse in associazione al trattamento con estro-progestinici:

- Colecistopatia.
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare.
- Probabile demenza dopo i 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

### 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 l'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

## **4.9 Sovradosaggio**

Con questo metodo di somministrazione il sovradosaggio è improbabile. In alcune donne possono insorgere nausea, vomito ed emorragia da sospensione. Non esiste antidoto specifico e il trattamento deve essere sintomatico. Il cerotto deve essere rimosso.

## **5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: estrogeni naturali e semisintetici non associati.

ATC: G03CA03

### Meccanismo d'azione e effetti farmacodinamici

Climara contiene il 17 $\beta$ -estradiolo sintetico, che è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Compensa la perdita della produzione di estrogeno nella menopausa, e allevia i sintomi menopausali. Gli estrogeni prevengono la perdita di massa ossea dopo la menopausa o dopo ovariectomia.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Riduzione dei sintomi da carenza estrogena*

- La riduzione dei sintomi della menopausa si ottiene dopo le prime settimane di trattamento.

#### *Prevenzione dell'osteoporosi*

- La carenza estrogenica in menopausa è associata con un aumento del turnover osseo e una perdita di massa ossea. L'effetto degli estrogeni sulla densità minerale ossea è dose-dipendente. Tuttavia, come emerge dagli studi clinici, in termini di prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale Climara 100 non presenta un'efficacia significativamente superiore a quella di Climara 50. La protezione sembra essere efficace finché dura il trattamento. Dopo la sospensione della TOS la perdita della massa ossea ha un andamento simile a quello di pazienti non trattate.
- I risultati del WHI e di meta-analisi di studi clinici mostrano che l'attuale uso della TOS, da sola o in combinazione con un progestinico – prescritta a pazienti prevalentemente sane – riduce il rischio di fratture dell'anca, delle vertebre e altre fratture osteoporotiche. La TOS può prevenire anche le fratture in donne con bassa densità ossea e/o osteoporosi conclamata, ma le evidenze di questa ipotesi sono limitate.
- Sono stati condotti due studi clinici in termini di prevenzione dell'osteoporosi con Climara, uno negli USA e l'altro in Europa.
- Climara 50
  - Dopo due anni di trattamento, l'aumento della densità minerale ossea (BMD) nella zona spinale lombare è stata del 6,91% (95% intervallo di confidenza (CI) 4,90-8,91) e del 4,09% (95%-CI 2,01-6,17) rispettivamente nello studio condotto in Europa e negli USA. Nello studio condotto negli USA, sono state valutate anche le percentuali dei pazienti *responder*. La percentuale delle

donne che hanno mantenuto o guadagnato BMD nella zona spinale lombare durante il trattamento è stata del 94%.

- Climara 50 ha anche un effetto sulla BMD a livello del collo del femore. L'aumento a livello del collo del femore dopo 2 anni è stato del 5,73% (95%-CI 4,25-7,21) e del 1,61% (95%-CI 0,09-3,13) rispettivamente negli studi condotti in Europa e negli USA. Nello studio condotto negli USA, sono state valutate anche le percentuali delle pazienti *responder*. La percentuale delle donne che hanno mantenuto o guadagnato BMD a livello del collo del femore durante il trattamento è stata del 78%.

- Climara 100

- Dopo due anni di trattamento, l'aumento della densità minerale ossea (BMD) nella zona spinale lombare è stata del 8,43% (95%-CI 6,93-9,93) e del 4,70% (95%-CI 2,98-6,42) rispettivamente nello studio condotto in Europa e negli USA. Nello studio condotto negli USA, sono state valutate anche le percentuali delle pazienti *responder*. La percentuale delle donne che hanno mantenuto o guadagnato BMD nella zona spinale lombare durante il trattamento è stata del 90%.

- Climara 100 ha anche un effetto sul BMD a livello del collo del femore. L'aumento a livello del collo del femore dopo 2 anni è stato del 5,63% (95%-CI 3,87-7,38) e del 1,53% (95%-CI 0,66-3,72) rispettivamente negli studi condotti in Europa e negli USA. Nello studio condotto negli USA, sono state valutate anche le percentuali delle pazienti *responder*. La percentuale delle donne che hanno mantenuto o guadagnato BMD a livello del collo del femore durante il trattamento è stato del 68%.

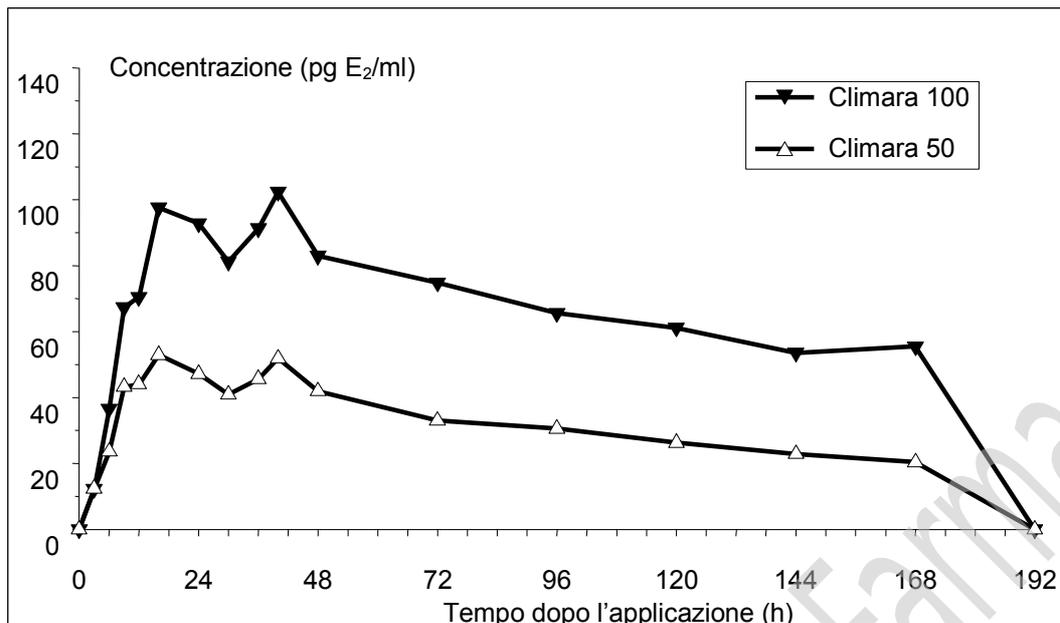
## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo applicazione cutanea di Climara, l'estradiolo viene rilasciato in modo continuo e assorbito dalla pelle intatta, assicurando livelli circolanti di estradiolo costanti durante il periodo di trattamento di 7 giorni, come indicato nella Figura 1. La disponibilità sistemica di estradiolo dopo somministrazione transdermica è circa 20 volte superiore a quella dopo somministrazione orale. Tale differenza è dovuta all'assenza di metabolismo di primo passaggio nella somministrazione dell'estradiolo per via transdermica. I principali parametri farmacocinetici dell'estradiolo sono riassunti nella tabella qui di seguito riportata:

Sistema di somministrazione transdermica	Rilascio giornaliero, mg/die	Punto di applicazione	AUC(0-tlast) ngxh/mL / nmolxh/L	Cmax pg/mL / pmol/L	Cavg pg/mL / pmol/L	tmax h	Cmin pg/mL / pmol/L
Climara 50	0,050	Addome	5,44 / 20	55 / 202	35 / 129	26	30 / 110
Climara 100	0,100	Addome	11,5 / 42	110 / 404	70 / 257	31	56 / 206

**Figura 1: Concentrazioni sieriche medie basali non corrette di 17  $\beta$ -estradiolo rispetto al tempo trascorso dopo l'applicazione di Climara50 e Climara100.**



### Distribuzione

La distribuzione di estrogeni esogeni è simile a quella degli estrogeni endogeni. Il volume apparente di distribuzione dell'estradiolo dopo somministrazione endovenosa singola è di circa 1 L/kg. Gli estrogeni circolano nel sangue legati in gran parte alle proteine sieriche. Circa il 61% dell'estradiolo è legato in modo aspecifico all'albumina sierica mentre circa il 37% è legato in modo specifico alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG).

### Biotrasformazione

Dopo somministrazione transdermica, la biotrasformazione dell'estradiolo porta a concentrazioni di estrone e dei rispettivi coniugati entro i valori che si possono osservare durante la fase follicolare precoce della vita fertile, indicati da un rapporto estradiolo/estrone di circa 1. Vengono evitati valori di estrone superiori a quelli fisiologici conseguenti a un intenso metabolismo di "primo passaggio" epatico, come accade durante la terapia sostitutiva orale a base di estradiolo, che si riflettono in un rapporto estradiolo/estrone molto basso, che può arrivare a 0,1.

La biotrasformazione della somministrazione transdermica di estradiolo è la stessa di quella dell'ormone endogeno: l'estradiolo è principalmente metabolizzato nel fegato, ma anche extraepaticamente, ossia nell'intestino, nei reni, nella muscolatura scheletrica e negli organi bersaglio. Questi processi metabolici consistono nella formazione di estrone, estriolo, catecolestrogeni, solfato- e glucurono-coniugati di queste sostanze, che sono meno estrogeniche o addirittura prive di attività estrogeniche.

### Eliminazione

La clearance sierica totale di estradiolo in seguito a somministrazione endovenosa singola mostra un'ampia variabilità nell'intervallo di 10-30 ml/min/kg. L'estradiolo e i suoi metaboliti vengono escreti con la bile e sottoposti alla cosiddetta circolazione enteroepatica. Infine, l'estradiolo e i suoi metaboliti sono escreti soprattutto come solfati e glucuronidi nelle urine.

### Condizioni di steady-state

Dopo più applicazioni settimanali successive non è stato riscontrato alcun accumulo di estradiolo o di estrone. Di conseguenza, i livelli sierici di steady-state di estradiolo ed estrone corrispondono a quelli osservati dopo somministrazione singola.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il profilo di tossicità dell'estradiolo è ben noto. Non ci sono dati preclinici di rilievo per il prescrivere che siano addizionali a quelli già presenti in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Negli studi sulla irritazione cutanea primaria, l'applicazione dei cerotti Climara ha provocato una leggera irritazione dovuta al trauma meccanico della rimozione. I cerotti Climara non hanno evidenziato proprietà di sensibilizzazione cutanea.

Studi sui componenti (matrice adesiva, pellicola di supporto e di rilascio) non indicano alcun rischio correlato all'uso di Climara.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Copolimero in isooctil acrilato/acrilamide/vinil acetato

Etile oleato

Isopropil miristato

Gliceril monolaurato

Pellicola di rilascio in poliestere

Film di supporto in polietilene.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

Ogni cerotto è sigillato in una busta in multilaminato contenente un essiccante. La busta è formata da poliestere/alluminio/copolimero acrilonitrile metilacrilato (BAREX210). L'essiccante è silicato di sodio e alluminio.

Scatola da 4 o 12 cerotti.

(E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate)

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

Dopo l'uso il cerotto può ancora contenere quantità considerevoli di estradiolo, che può avere effetti dannosi qualora raggiunga le acque. Perciò i cerotti utilizzati devono essere gettati via con attenzione. Ogni cerotto utilizzato o non utilizzato deve essere piegato a metà, unite le parti adesive e gettato nel sistema di smaltimento dei rifiuti solidi. I cerotti usati non devono essere gettati nelle acque di scarico o nei rifiuti liquidi.

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

Bayer S.p.A., Viale Certosa, 130 - 20156 Milano (MI)

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

Scatola contenente 4 cerotti transdermici: AIC 030183038

Scatola contenente 12 cerotti transdermici: AIC 030183040

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

26 settembre 1996/11 luglio 2010

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Climara 50 microgrammi/24 h cerotti transdermici

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto di 12,5 cm<sup>2</sup> contiene 3,8 mg di estradiolo (corrispondente a 3,9 mg di estradiolo emiidrato) con un rilascio medio di 50 microgrammi di estradiolo in 24 ore.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotto transdermico ovale, con matrice omogenea traslucida su film di supporto trasparente.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Terapia ormonale sostitutiva per la sintomatologia da carenza estrogenica in donne in postmenopausa da oltre un anno.
- Prevenzione dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa ad alto rischio di future fratture che presentano intolleranze o controindicazioni specifiche ad altri medicinali autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi. (Vedere anche il paragrafo 4.4).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Climara è un cerotto contenente esclusivamente estrogeni da applicare sulla pelle una volta alla settimana.

Per l'inizio e la prosecuzione del trattamento dei sintomi postmenopausali deve essere impiegata la dose minima efficace per il più breve periodo di tempo (Vedere anche paragrafo 4.4). Il trattamento per il controllo della sintomatologia menopausale va iniziato con il cerotto di Climara a più basso dosaggio, ma se necessario, si può ricorrere a quello a dosaggio superiore. Una volta instaurata la terapia, deve essere usata la dose minima efficace nell'alleviare i sintomi.

Per la prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale si raccomanda Climara 50. Le donne che utilizzano Climara 100 per sintomi postmenopausali possono continuare con tale dosaggio.

Nelle donne con utero intatto deve essere abbinato a Climara un progestinico per almeno 12-14 giorni al mese. Tranne nei casi in cui ci sia una precedente diagnosi di endometriosi, l'associazione di un progestinico non è raccomandata nelle donne isterectomizzate.

##### Uso continuato

Il cerotto va applicato una volta alla settimana con regime continuativo, e sostituito dopo sette giorni da uno nuovo applicato in una sede diversa.

##### Uso ciclico

I cerotti possono essere prescritti anche con regime ciclico. Se si preferisce questa alternativa, applicare i cerotti settimanalmente per 3 settimane consecutive e far seguire un intervallo di 7 giorni, senza applicazione del cerotto, prima di iniziare un nuovo ciclo.

##### Come iniziare Climara

Le donne non in terapia con estrogeni o che passano da un trattamento continuo con un prodotto combinato per la TOS possono iniziare il trattamento in qualsiasi momento.

Le pazienti che passano da un regime di TOS sequenziale continuo devono iniziare il giorno successivo a quello di completamento del precedente regime.

Le pazienti che passano da un regime di TOS ciclico, devono iniziare il giorno successivo al termine della pausa di sospensione.

#### Perdita o mancato utilizzo di cerotti

In caso di distacco del cerotto prima del termine dei sette giorni, è possibile riapplicarlo. Se necessario, applicare un cerotto nuovo, che deve essere mantenuto in loco per il periodo rimanente a coprire i 7 giorni dell'intervallo di dosaggio.

Se la paziente dimentica di sostituire il cerotto, deve provvedere al più presto appena se ne ricorda. Il cerotto successivo deve essere applicato dopo il consueto periodo di 7 giorni.

Qualora l'applicazione del nuovo cerotto dovesse ritardare di alcuni giorni, può verificarsi una maggiore probabilità di emorragie da rottura e spotting.

#### Modo di somministrazione

Dopo aver tolto la pellicola protettiva, applicare la parte adesiva del cerotto Climara su una area cutanea pulita e asciutta del tronco o delle natiche. Climara non deve essere applicato sul seno. La zona di applicazione deve essere cambiata di volta in volta, ad intervalli di una settimana, tra le diverse aree. La zona cutanea scelta non deve essere unta, lesa o irritata e si deve evitare il giro vita poiché indumenti stretti possono provocare il distacco del cerotto. Togliere la pellicola protettiva e applicare immediatamente il cerotto nella zona scelta premendo saldamente col palmo della mano per almeno 10 secondi. Assicurarsi di un buon contatto con la pelle, soprattutto ai margini. Il cerotto va sostituito una volta alla settimana. Se l'applicazione è corretta, è possibile fare il bagno o la doccia come di consueto. Si potrebbe comunque avere il distacco del cerotto dalla pelle in seguito a bagni molto caldi e a sauna.

#### Popolazione pediatrica

Climara non è indicato per l'uso in bambini e adolescenti

#### Pazienti anziani

Non ci sono dati che indichino la necessità di un aggiustamento della dose nelle pazienti anziane. Per le donne di età superiore a 65 anni, vedere paragrafo 4.4.

#### Pazienti con compromissione della funzione epatica

Climara non è stato studiato specificamente in pazienti con compromissione della funzione epatica. In donne con compromissione della funzione epatica vedere paragrafo 4.4.

### **4.3 Controindicazioni**

- Carcinoma mammario accertato, pregresso, o sospetto
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti accertati o sospetti (per esempio carcinoma dell'endometrio)
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato
- Iperplasia endometriale non trattata
- Tromboembolismo venoso pregresso o in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Stati trombofilici accertati (ad es. deficit di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4).
- Malattia tromboembolica arteriosa in atto o recente (per esempio, angina, infarto del miocardio)

- Epatopatia acuta o anamnesi di epatopatia, fino a quando i test di funzionalità epatica non siano ritornati ai valori normali
- Porfiria
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Nel trattamento dei sintomi della postmenopausa, la TOS deve essere iniziata solo per i sintomi che compromettono la qualità della vita. In ogni caso è opportuno eseguire almeno una volta all'anno un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici del trattamento, e la TOS deve essere continuata solo fino a quando il beneficio ottenuto sia superiore al rischio.

I dati relativi ai rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa precoce sono limitati. Tuttavia, in considerazione del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto rischio/beneficio per queste donne può essere più favorevole che per le donne di età più avanzata.

#### Visita medica/visita di controllo

Prima di iniziare o di riprendere la TOS, la paziente deve essere sottoposta a un'approfondita anamnesi familiare e personale. La visita medica (comprendente un esame della pelvi e del seno) deve essere guidata dall'anamnesi e dalle controindicazioni e avvertenze di impiego. Si consigliano visite di controllo periodiche in corso di trattamento la cui frequenza e natura saranno adattate alla situazione individuale. La donna deve essere consigliata in merito alle modificazioni riscontrate a livello mammario che devono essere riferite al medico o infermiere (vedere "Cancro al seno"). Controlli periodici, incluso il ricorso ad appropriati strumenti diagnostici per immagini, come la mammografia, devono essere effettuati secondo la pratica corrente e le caratteristiche cliniche valutate caso per caso.

#### Condizioni che devono essere tenute sotto controllo

Qualora si presenti una qualsiasi delle seguenti condizioni, ovvero si sia verificata in precedenza e/o aggravata durante una gravidanza o durante precedenti trattamenti ormonali, la paziente deve essere tenuta sotto stretto controllo medico. Si deve tenere presente che, durante il trattamento con Climara, queste condizioni possono ripresentarsi oppure aggravarsi, in particolare:

- Leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi
- Fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, per esempio eredità di primo grado per carcinoma mammario
- Ipertensione
- Malattie epatiche (per esempio, adenoma epatico)
- Diabete mellito con o senza interessamento vascolare
- Colelitiasi
- Eemicrania o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistemico
- Anamnesi di iperplasia endometriale (vedere di seguito)
- Epilessia
- Asma
- Otosclerosi
- Angioedema ereditario

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

Il trattamento deve essere sospeso nel caso venga scoperta una controindicazione e nelle seguenti situazioni:

- Ittero o deterioramento della funzionalità epatica
- Aumento significativo della pressione sanguigna
- Cefalea di tipo emicranico di nuova insorgenza
- Gravidanza

#### Iperplasia e carcinoma endometriale

- Nelle donne con utero intatto, la somministrazione di soli estrogeni per periodi prolungati aumenta il rischio di iperplasia e di carcinoma dell'endometrio. Il rischio di carcinoma endometriale fra le utilizzatrici di soli estrogeni aumenta da 2 a 12 volte rispetto alle non utilizzatrici, in funzione della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Alla cessazione del trattamento il rischio può rimanere elevato per almeno 10 anni.
- L'aggiunta di un progestinico ciclicamente per almeno 12 giorni per mese/ciclo di 28 giorni o la terapia continua con estro-progestinici in donne non isterectomizzate previene l'incremento del rischio associato alla TOS con soli estrogeni.
- Per dosi orali di estradiolo >2 mg, estrogeni equini coniugati >0,625 mg e cerotti >50 microgrammi/die, non è stata dimostrata la sicurezza a livello endometriale del progestinico aggiunto.
- Durante i primi mesi di trattamento possono verificarsi emorragie da rottura o spotting. Se l'emorragia da rottura, o lo spotting si verifica dopo un certo periodo di tempo dall'inizio del trattamento oppure continua dopo la sospensione del trattamento, deve esserne accertata la causa, anche mediante biopsia endometriale, per escludere un tumore maligno dell'endometrio.
- La stimolazione estrogena senza somministrazione di progestinico può condurre ad una trasformazione pre-maligna o maligna dei focolai residui di endometriosi. Pertanto, l'aggiunta di progestinici alla terapia estrogeno-sostitutiva deve essere considerata nelle donne che sono state sottoposte ad isterectomia per endometriosi nel caso di accertata endometriosi residua.

#### Cancro al seno

Le evidenze complessive suggeriscono un incremento del rischio di cancro del seno nelle donne che assumono TOS estro/progestiniche, e forse anche TOS a base di soli estrogeni, che dipende dalla durata della TOS.

#### Terapia estro-progestinica combinata

- Uno studio randomizzato controllato con placebo, il Women's Health Initiative (WHI), e gli studi epidemiologici, hanno evidenziato che l'aumento del rischio di carcinoma mammario nelle donne che assumono TOS estro-progestiniche si manifesta dopo circa 3 anni di utilizzo (vedere paragrafo 4.8).

#### Terapia estrogenica

- Lo studio WHI non ha rilevato un aumento del rischio di carcinoma mammario in donne isterectomizzate che fanno uso di TOS a base di soli estrogeni. Gli studi osservazionali hanno riportato un piccolo aumento nel rischio di avere diagnosticato un cancro al seno che è sostanzialmente più basso rispetto a quello rilevato nelle utilizzatrici di combinazioni estro-progestiniche (vedere paragrafo 4.8).

L'aumento del rischio si manifesta entro alcuni anni di trattamento, ma ritorna ai valori basali entro alcuni anni (al massimo cinque) dall'interruzione del trattamento.

La TOS, specialmente le associazioni estro-progestiniche, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che può rendere più difficile l'individuazione radiologica di un eventuale tumore mammario.

### Cancro dell'ovaio

Il cancro dell'ovaio è molto più raro del cancro della mammella.

L'evidenza epidemiologica derivata da una vasta meta-analisi indica un leggero aumento del rischio nelle donne che assumono una terapia a base di soli estrogeni o di estrogeni più progestinici; tale rischio è maggiore entro 5 anni di utilizzo della terapia e si riduce col tempo dopo l'interruzione di essa.

Alcuni altri studi, compreso lo studio WHI, suggeriscono che l'uso di una TOS combinata può essere associato a un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

### Tromboembolismo venoso

La TOS è associata ad un rischio relativo da 1,3 a 3 volte superiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tali eventi è più probabile nel primo anno di TOS che negli anni successivi (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con stati trombofilici accertati presentano un maggior rischio di TEV e la TOS può aumentare questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).

I fattori di rischio generalmente riconosciuti per il TEV includono, l'uso di estrogeni, l'età avanzata, interventi chirurgici maggiori, l'immobilizzazione prolungata, l'obesità (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>), la gravidanza/periodo postpartum, il lupus eritematoso sistemico (LES) e il cancro. Non c'è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose nel TEV. Come in tutti i pazienti operati, si deve porre una scrupolosa attenzione alle misure profilattiche per prevenire gli episodi di TEV post-operatorio. Quando si prevede un'immobilizzazione prolungata a seguito di interventi di chirurgia elettiva, si deve prendere in considerazione la temporanea interruzione della TOS, se possibile 4-6 settimane prima dell'intervento. La TOS non deve essere ripresa fino a completa mobilizzazione della donna.

In assenza di un'anamnesi personale di TEV, alle donne con un parente di primo grado con anamnesi di trombosi in giovane età si può proporre di sottoporsi a screening, dopo averle informate delle sue limitazioni (lo screening consente di identificare solo una parte dei difetti trombofilici). Se viene identificato un difetto trombofilico che segrega con la trombosi in un familiare, o se il difetto è "grave" (ad es. deficit di antitrombina, di proteina S, di proteina C, o una combinazione di difetti) la TOS è controindicata.

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

Se si sviluppa TEV dopo l'inizio della terapia, la somministrazione del farmaco deve essere sospesa. Alle pazienti va detto di mettersi immediatamente in contatto con il medico, in caso di sintomi potenzialmente dovuti a tromboembolismo venoso (ad es. arto inferiore gonfio e dolente, dolore toracico improvviso, dispnea).

### Malattia coronarica (CAD)

Gli studi randomizzati controllati non evidenziano alcuna protezione nei confronti dell'infarto del miocardio nelle donne con o senza CAD che abbiano ricevuto TOS estro-progestinica o TOS a base di soli estrogeni.

### Terapia estro-progestinica combinata

Il rischio relativo di CAD durante l'uso di TOS estro-progestinica è lievemente aumentato. Poiché il rischio assoluto di base è in gran parte dipendente dall'età, il numero di casi aggiuntivi di CAD dovuti all'uso di estro-progestinici è molto piccolo nelle donne sane da poco in menopausa, ma aumenta in età più avanzata.

### Terapia estrogenica

I dati randomizzati controllati non hanno evidenziato rischio di CAD in donne isterectomizzate che fanno uso di terapia a base di soli estrogeni.

### Ictus ischemico

Le terapie estro-progestiniche o a base di soli estrogeni sono associate ad un aumento del rischio di ictus ischemico che può essere pari a 1,5 volte. Il rischio relativo non si modifica con l'età o il tempo trascorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio assoluto di base è in gran parte dipendente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che fanno uso di TOS aumenterà con l'avanzare dell'età (vedere paragrafo 4.8).

### Altre condizioni

Gli estrogeni possono provocare ritenzione idrica; pertanto, le pazienti affette da disfunzioni cardiache o renali devono essere tenute sotto stretto controllo medico.

Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere tenute sotto stretto controllo medico durante la terapia estrogenica o la terapia ormonale sostitutiva poiché, in donne affette da questa condizione, sono stati descritti casi rari di aumenti massivi di trigliceridi plasmatici che hanno determinato pancreatite.

Gli estrogeni aumentano i livelli di globulina legante l'ormone tiroideo (TBG), il che comporta un aumento dell'ormone tiroideo totale in circolo, come risulta dai livelli dello iodio legato alle proteine (PBI), della T4 (metodo su colonna o dosaggio radioimmunologico) o della T3 (dosaggio radioimmunologico). La captazione della T3 da parte della resina è diminuita, riflettendo gli elevati livelli di TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 libere rimangono invariate. Altre proteine leganti possono risultare elevate nel siero, per esempio la corticoglobulina (CBG) e la globulina legante l'ormone sessuale (SHBG), il che comporta, rispettivamente, un aumento dei corticosteroidi e degli ormoni sessuali circolanti. Le concentrazioni di ormone libero o biologicamente attivo rimangono inalterate. Altre proteine del plasma possono essere aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

Occasionalmente può manifestarsi cloasma, specialmente in donne con un'anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono ridurre al minimo l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante il trattamento con TOS.

La TOS non migliora la funzione cognitiva. Ci sono prove di un aumentato rischio di probabile demenza nelle donne che iniziano a utilizzare una TOS continua combinata o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni di età

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Nota: le informazioni riguardanti l'uso di medicinali concomitanti devono essere consultate per identificare delle potenziali interazioni.

### Effetti di altri medicinali su Climara

Sostanze che aumentano la clearance degli ormoni sessuali (efficacia ridotta per induzione enzimatica) per esempio:

Il metabolismo degli estrogeni può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze note per il loro effetto di induzione degli enzimi che metabolizzano i farmaci, in modo specifico gli enzimi del citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (per esempio barbiturici, fenitoina, primidone, carbamazepina) e gli anti-infettivi (per esempio, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) e eventualmente anche il felbamato, la griseofulvina, l'oxcarbazepina, il topiramato e prodotti contenenti il rimedio erboristico erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*).

Con l'applicazione transdermica si evita l'effetto di primo passaggio nel fegato, pertanto è possibile che gli estrogeni applicati per via transdermica siano influenzati dagli induttori enzimatici meno degli estrogeni orali.

Clinicamente, un aumentato metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può ridurre l'effetto e portare a cambiamenti nel profilo di sanguinamento uterino.

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia l'induzione enzimatica può durare per circa 4 settimane.

Sostanze con effetti variabili sulla clearance degli ormoni sessuali:

Quando co-somministrati con gli ormoni sessuali, molte combinazioni di inibitori delle proteasi HIV e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, incluse combinazioni con gli inibitori HCV possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni. L'effetto netto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante in alcuni casi.

Perciò, devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione dei medicinali per HIV/HCV assunti in concomitanza per identificare potenziali interazioni e qualsiasi possibile raccomandazione correlata.

Sostanze che diminuiscono la clearance degli ormoni sessuali (inibitori enzimatici):

Inibitori forti e moderati del CYP3A4 come gli antifungini azolici (es. fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo), verapamil, macrolidi (es. claritromicina, eritromicina), diltiazem e il succo di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'estrogeno.

Altre forme di interazione

Esami di laboratorio

L'uso di steroidi sessuali può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, inclusi i parametri biochimici relativi alla funzione epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici delle proteine (trasportatrici), come la globulina che lega i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. I cambiamenti rimangono generalmente nei normali intervalli di laboratorio. Per maggiori informazioni vedere il paragrafo 4.4 "Altre condizioni".

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

L'uso di Climara non è indicato durante la gravidanza. Se si dovesse verificare una gravidanza durante il trattamento con Climara, questo deve essere immediatamente interrotto.

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici condotti finora relativi ad accidentale esposizione del feto agli estrogeni non indicano alcun effetto teratogeno o fetotossico.

#### Allattamento con latte materno

L'uso di Climara non è indicato durante l'allattamento.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare ed usare macchinari. Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari nelle utilizzatrici di Climara.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Durante i primi mesi di trattamento possono verificarsi emorragie da rottura, spotting, dolore o ingrossamento mammario. Questi eventi sono generalmente transitori e scompaiono di norma dopo i primi cicli di trattamento.

La seguente tabella riporta le reazioni avverse riscontrate in studi clinici ed anche quelle rilevate dopo la commercializzazione. Le reazioni avverse sono state osservate in 3 studi clinici di fase III (n= 611 donne a rischio) ed incluse nella tabella se considerate almeno possibilmente correlate al trattamento con 50 microgrammi/die di estradiolo o 100 microgrammi/die di estradiolo rispettivamente, mediante somministrazione transdermica.

L'insorgenza di reazioni avverse al farmaco è attesa nel complesso nel 76% delle pazienti. Le reazioni avverse verificatesi in più del 10% delle pazienti nel corso degli studi clinici consistevano in reazioni legate alla sede di applicazione o dolore mammario.

Organo / Sistema	Eventi avversi riportati in studi clinici		Eventi avversi rilevati dopo la commercializzazione
	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1000, < 1/100)	
<b>GENERALE</b>	Dolore	Affaticamento, esami di laboratorio anomali <sup>1</sup> , astenia <sup>1</sup> , febbre <sup>1</sup> , sindrome influenzale <sup>1</sup> , malessere <sup>1</sup>	
<b>Patologie cardiovascolari</b>		Emicrania, palpitazioni, flebite superficiale <sup>1</sup> , ipertensione <sup>1</sup>	Eventi ischemici cerebrali
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Flatulenza, nausea	Aumento dell'appetito, costipazione, dispepsia <sup>1</sup> , diarrea <sup>1</sup> , disturbi rettali <sup>1</sup>	Dolore addominale, stomaco gonfio (distensione addominale), ittero colestatico
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Esacerbazione dell'angioedema ereditario
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Edema, aumento ponderale	Ipercolesterolemia <sup>1</sup>	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Porpora <sup>1</sup>	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico</b>		Patologia articolare, crampi muscolari	
<b>Patologie respiratorie</b>		Dispnea <sup>1</sup> , rinite <sup>1</sup>	

Organo / Sistema	Eventi avversi riportati in studi clinici		Eventi avversi rilevati dopo la
<b>toraciche e mediastiniche</b>			
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Depressione, capogiro, nervosismo, letargia, cefalea, aumento della sudorazione, vampate di calore	Ansia, insonnia, apatia, labilità emotiva, riduzione della capacità di concentrarsi, parestesia, alterazione della libido, euforia <sup>1</sup> , tremore <sup>1</sup> , agitazione <sup>1</sup>	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Prurito in sede di applicazione, rash cutaneo	Acne, alopecia, pelle secca, neoplasia benigna al seno, ingrossamento delle mammelle, dolorabilità mammaria, patologia delle unghie <sup>1</sup> , noduli cutanei <sup>1</sup> , irsutismo <sup>1</sup>	Dermatite da contatto, eczema, dolore al seno.
<b>Patologie del sistema urogenitale</b>	Disturbi mestruali, secrezioni vaginali, disturbi vulvo/vaginali	Aumento della frequenza urinaria/urgenza di urinare, neoplasia benigna dell'endometrio, iperplasia dell'endometrio, incontinenza urinaria <sup>1</sup> , cistite <sup>1</sup> , scolorimento delle urine <sup>1</sup> , ematuria <sup>1</sup> , disturbi a carico dell'utero <sup>1</sup>	Fibromi uterini
<b>Patologie dell'occhio</b>		Visione alterata <sup>1</sup> , secchezza oculare <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> sono stati osservati in casi singoli. Data la popolazione di studio ridotta (n= 611), non è possibile determinare sulla base di tali risultati se si tratta di eventi non comuni o rari.

#### Rischio di carcinoma mammario

Nelle donne che assumano una terapia estro-progestinica per più di 5 anni è segnalato un incremento del rischio di avere diagnosticato un carcinoma mammario, che può arrivare a essere doppio rispetto alle non utilizzatrici.

L'incremento del rischio nelle utilizzatrici di terapie a base di soli estrogeni è nettamente inferiore a quello osservato nelle utilizzatrici di associazioni estro-progestiniche.

Il livello di rischio dipende dalla durata d'uso (vedere paragrafo 4.4).

Vengono riportati sotto i risultati dello studio controllato da placebo (studio WHI) e dello studio epidemiologico (MWS) di dimensioni più vaste.

#### **Million Women study – Rischio aggiuntivo stimato di carcinoma mammario dopo 5 anni di utilizzo**

Fascia di età (anni)	Casi aggiuntivi per 1000 non utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni* <sup>2</sup>	Rischio relativo & 95%CI <sup>#</sup>	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%CI)

		<b>TOS a base di soli estrogeni</b>	
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
		<b>Associazioni estrogeno-progestiniche</b>	
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

\*2 Tratto dai tassi d'incidenza di base nei paesi sviluppati.  
#Rischio relativo complessivo. Il rischio relativo non è costante, ma aumenta con la durata d'uso.  
**Nota:** Poiché l'incidenza di base di carcinoma mammario differisce nei diversi paesi europei, il numero di casi aggiuntivi di carcinoma mammario differisce nei diversi paesi europei; il numero di casi aggiuntivi di carcinoma mammario cambierà anche proporzionalmente.

### **Studi US WHI – Rischio aggiuntivo di carcinoma mammario dopo 5 anni di utilizzo**

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo & 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%CI)
		<b>TOS a base di soli estrogeni (CEE)</b>	
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) <sup>*3</sup>
		<b>Associazioni estrogeno-progestiniche (CEE+MPA)§</b>	
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

\*3 Studio WHI in donne senza utero, che non hanno mostrato incremento del rischio di carcinoma mammario.

§ Quando l'analisi veniva ristretta alle donne che non avevano fatto uso di TOS prima dello studio non si rilevava incremento del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio era più elevato che nelle non utilizzatrici.

### Rischio di carcinoma dell'endometrio

#### Donne in postmenopausa con l'utero

Il rischio di carcinoma endometriale è pari a circa 5 casi su 1000 donne con l'utero che non usano TOS.

Nelle donne con l'utero, l'uso di TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato, poiché aumenta il rischio di carcinoma endometriale (vedere paragrafo 4.4).

In funzione della durata d'uso e della dose di estrogeni, l'incremento del rischio di carcinoma endometriale negli studi epidemiologici varia fra 5 e 55 casi aggiuntivi per 1000 donne fra i 50 ed i 65 anni.

L'aggiunta di un progestinico alla terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire questo aumento di rischio. Nel Million Women Study, l'uso per 5 anni di TOS estrogeno/progestinica (sequenziale o combinata) non ha aumentato il rischio di carcinoma endometriale (RR 1,0 (0,8-1,2)).

#### Cancro dell'ovaio

L'uso di una TOS a base di soli estrogeni o di estrogeno-progestinici è stato associato a un lieve aumento del rischio di diagnosi di cancro dell'ovaio (vedere paragrafo 4.4). Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riscontrato un aumento del rischio di cancro dell'ovaio nelle donne in corso di trattamento con una TOS rispetto alle donne che non ne avevano mai fatto uso (RR 1,43, IC al 95% 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni che seguono una TOS da 5 anni, si registra circa 1 caso aggiuntivo su 2.000 donne trattate. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono una TOS, circa 2 donne su 2.000 riceveranno una diagnosi di cancro dell'ovaio nell'arco di 5 anni.

### Rischio di tromboembolismo venoso

La TOS è associata a un aumento del rischio relativo da 1,3 a 3 volte di sviluppare TEV, cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tali eventi è più probabile durante il primo anno di utilizzo (vedere paragrafo 4.4). Vengono riportati sotto i risultati degli studi WHI:

#### Studi WHI – Rischio aggiuntivo di TEV dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo & 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%CI)
<b>TOS orale a base di soli estrogeni <sup>*4</sup></b>			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 -10)
<b>Associazioni estro-progestiniche orali</b>			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 -13)
<b>*4 Studio WHI in donne senza utero</b>			

#### Rischio di coronaropatia

Il rischio di coronaropatia è leggermente aumentato nelle utilizzatrici di TOS estro/progestiniche di età superiore ai 60 anni (vedere paragrafo 4.4).

#### Rischio di ictus ischemico

L'uso di terapie a base di soli estrogeni o estro-progestiniche è associato a un incremento del rischio relativo di ictus ischemico che può arrivare 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 d'uso. Tuttavia, poiché il rischio di base è fortemente dipendente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che usano la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.4).

#### Studi WHI combinati – Rischio aggiuntivo di ictus ischemico <sup>\*5</sup> dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo & 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%CI)
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 -5)
<b>*5 Non è stata fatta distinzione fra ictus ischemico ed emorragico.</b>			

Sono state descritte altre reazioni avverse in associazione al trattamento con estro-progestinici:

- Colecistopatia.
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare.
- Probabile demenza dopo i 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

#### 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 l'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

#### **4.9 Sovradosaggio**

Con questo metodo di somministrazione il sovradosaggio è improbabile. In alcune donne possono insorgere nausea, vomito ed emorragia da sospensione. Non esiste antidoto specifico e il trattamento deve essere sintomatico. Il cerotto deve essere rimosso.

## 5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: estrogeni naturali e semisintetici non associati.

ATC: G03CA03

#### Meccanismo d'azione e effetti farmacodinamici

Climara contiene il 17 $\beta$ -estradiolo sintetico, che è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Compensa la perdita della produzione di estrogeno nella menopausa, e allevia i sintomi menopausali. Gli estrogeni prevengono la perdita di massa ossea dopo la menopausa o dopo ovariectomia.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Riduzione dei sintomi da carenza estrogena*

- La riduzione dei sintomi della menopausa si ottiene dopo le prime settimane di trattamento.

##### *Prevenzione dell'osteoporosi*

- La carenza estrogenica in menopausa è associata con un aumento del turnover osseo e una perdita di massa ossea. L'effetto degli estrogeni sulla densità minerale ossea è dose-dipendente. Tuttavia, come emerge dagli studi clinici, in termini di prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale Climara 100 non presenta un'efficacia significativamente superiore a quella di Climara 50. La protezione sembra essere efficace finché dura il trattamento. Dopo la sospensione della TOS la perdita della massa ossea ha un andamento simile a quello di pazienti non trattate.
- I risultati del WHI e di meta-analisi di studi clinici mostrano che l'attuale uso della TOS, da sola o in combinazione con un progestinico – prescritta a pazienti prevalentemente sane – riduce il rischio di fratture dell'anca, delle vertebre e altre fratture osteoporotiche. La TOS può prevenire anche le fratture in donne con bassa densità ossea e/o osteoporosi conclamata, ma le evidenze di questa ipotesi sono limitate.
- Sono stati condotti due studi clinici in termini di prevenzione dell'osteoporosi con Climara, uno negli USA e l'altro in Europa.
- Climara 50

- Dopo due anni di trattamento, l'aumento della densità minerale ossea (BMD) nella zona spinale lombare è stata del 6,91% (95% intervallo di confidenza (CI) 4,90-8,91) e del 4,09% (95%-CI 2,01-6,17) rispettivamente nello studio condotto in Europa e negli USA. Nello studio condotto negli USA, sono state valutate anche le percentuali delle pazienti *responder*. La percentuale delle donne che hanno mantenuto o guadagnato BMD nella zona spinale lombare durante il trattamento è stata del 94%.

- Climara 50 ha anche un effetto sulla BMD a livello del collo del femore. L'aumento a livello del collo del femore dopo 2 anni è stato del 5,73% (95%-CI 4,25-7,21) e del 1,61% (95%-CI 0,09-3,13) rispettivamente negli studi condotti in Europa e negli USA. Nello studio condotto negli USA, sono state valutate anche le percentuali delle pazienti *responder*. La percentuale delle donne che hanno mantenuto o guadagnato BMD a livello del collo del femore durante il trattamento è stata del 78%.

- Climara 100

- Dopo due anni di trattamento, l'aumento della densità minerale ossea (BMD) nella zona spinale lombare è stata del 8,43% (95% - CI 6,93-9,93) e del 4,70% (95%-CI 2,98-6,42) rispettivamente nello studio condotto in Europa e negli USA. Nello studio condotto negli USA, sono state valutate anche le

percentuali delle pazienti *responder*. La percentuale delle donne che hanno mantenuto o guadagnato BMD nella zona spinale lombare durante il trattamento è stata del 90%.

- Climara 100 ha anche un effetto sul BMD a livello del collo del femore. L'aumento a livello del collo del femore dopo 2 anni è stato del 5,63% (95%-CI 3,87-7,38) e del 1,53% (95%-CI 0,66-3,72) rispettivamente negli studi condotti in Europa e negli USA. Nello studio condotto negli USA, sono state valutate anche le percentuali delle pazienti *responder*. La percentuale delle donne che hanno mantenuto o guadagnato BMD a livello del collo del femore durante il trattamento è stato del 68%.

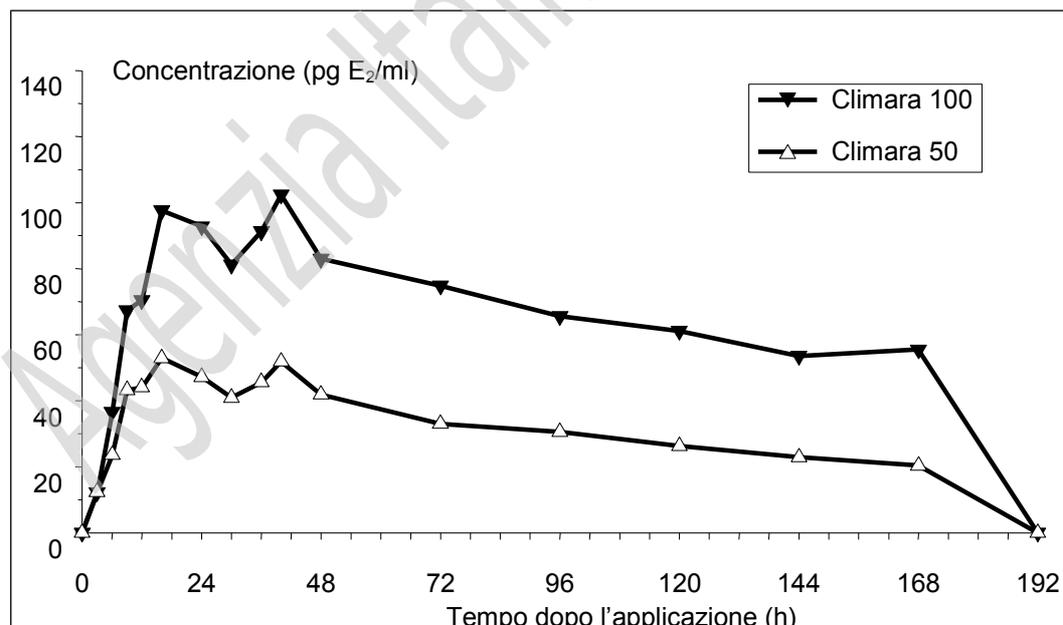
## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo applicazione cutanea di Climara, l'estradiolo viene rilasciato in modo continuo e assorbito dalla pelle intatta, assicurando livelli circolanti di estradiolo costanti durante il periodo di trattamento di 7 giorni, come indicato nella Figura 1. La disponibilità sistemica di estradiolo dopo somministrazione transdermica è circa 20 volte superiore a quella dopo somministrazione orale. Tale differenza è dovuta all'assenza di metabolismo di primo passaggio nella somministrazione dell'estradiolo per via transdermica. I principali parametri farmacocinetici dell'estradiolo sono riassunti nella tabella qui di seguito riportata:

Sistema di somministrazione transdermica	Rilascio giornaliero, mg/die	Punto di applicazione	AUC(0-tlast) ngxh/mL / nmolxh/L	Cmax pg/mL / pmol/L	Cavg pg/mL / pmol/L	tmax h	Cmin pg/mL / pmol/L
Climara 50	0,050	Addome	5,44 / 20	55 / 202	35 / 129	26	30 / 110
Climara 100	0,100	Addome	11,5 / 42	110 / 404	70 / 257	31	56 / 206

**Figura 1: Concentrazioni sieriche medie basali non corrette di 17  $\beta$ -estradiolo rispetto al tempo trascorso dopo l'applicazione di Climara50 e Climara100.**



### Distribuzione

La distribuzione di estrogeni esogeni è simile a quella degli estrogeni endogeni. Il volume apparente di distribuzione dell'estradiolo dopo somministrazione endovenosa singola è di circa 1 L/kg. Gli estrogeni circolano nel sangue legati in gran parte alle proteine sieriche. Circa il 61% dell'estradiolo è

legato in modo aspecifico all'albumina sierica mentre circa il 37% è legato in modo specifico alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG).

#### Biotrasformazione

Dopo somministrazione transdermica, la biotrasformazione dell'estradiolo porta a concentrazioni di estrone e dei rispettivi coniugati entro i valori che si possono osservare durante la fase follicolare precoce della vita fertile, indicati da un rapporto estradiolo/estrone di circa 1. Vengono evitati valori di estrone superiori a quelli fisiologici conseguenti a un intenso metabolismo di "primo passaggio" epatico, come accade durante la terapia sostitutiva orale a base di estradiolo, che si riflettono in un rapporto estradiolo/estrone molto basso, che può arrivare a 0,1.

La biotrasformazione della somministrazione transdermica di estradiolo è la stessa di quella dell'ormone endogeno: l'estradiolo è principalmente metabolizzato nel fegato, ma anche extraepaticamente, ossia nell'intestino, nei reni, nella muscolatura scheletrica e negli organi bersaglio. Questi processi metabolici consistono nella formazione di estrone, estriolo, catecolestrogeni, solfato- e glucurono-coniugati di queste sostanze, che sono meno estrogeniche o addirittura prive di attività estrogeniche.

#### Eliminazione

La clearance sierica totale di estradiolo in seguito a somministrazione endovenosa singola mostra un'ampia variabilità nell'intervallo di 10-30 ml/min/kg. L'estradiolo e i suoi metaboliti vengono escreti con la bile e sottoposti alla cosiddetta circolazione enteroepatica. Infine, l'estradiolo e i suoi metaboliti sono escreti soprattutto come solfati e glucuronidi nelle urine.

#### Condizioni di steady-state

Dopo più applicazioni settimanali successive non è stato riscontrato alcun accumulo di estradiolo o di estrone. Di conseguenza, i livelli sierici di steady-state di estradiolo ed estrone corrispondono a quelli osservati dopo somministrazione singola.

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

Il profilo di tossicità dell'estradiolo è ben noto. Non ci sono dati preclinici di rilievo per il prescrittore che siano addizionali a quelli già presenti in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Negli studi sulla irritazione cutanea primaria, l'applicazione dei cerotti Climara ha provocato una leggera irritazione dovuta al trauma meccanico della rimozione. I cerotti Climara non hanno evidenziato proprietà di sensibilizzazione cutanea.

Studi sui componenti (matrice adesiva, pellicola di supporto e di rilascio) non indicano alcun rischio correlato all'uso di Climara.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Copolimero in isoocetil acrilato/acrilamide/vinil acetato

Etile oleato

Isopropil miristato

Gliceril monolaurato

Pellicola di rilascio in poliestere

Film di supporto in polietilene

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

Ogni cerotto è sigillato in una busta in multilaminato contenente un essiccante. La busta è formata da poliestere/alluminio/copolimero acrilonitrile metilacrilato (BAREX210).

L'essiccante è silicato di sodio e alluminio.

Scatola da 4 o 12 cerotti.

(E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate)

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

Dopo l'uso il cerotto può ancora contenere quantità considerevoli di estradiolo, che può avere effetti dannosi qualora raggiunga le acque. Perciò i cerotti utilizzati devono essere gettati via con attenzione. Ogni cerotto utilizzato o non utilizzato deve essere piegato a metà, unite le parti adesive e gettato nel sistema di smaltimento dei rifiuti solidi. I cerotti usati non devono essere gettati nelle acque di scarico o nei rifiuti liquidi.

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

Bayer S.p.A., Viale Certosa, 130 - 20156 Milano (MI)

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

Scatola contenente 4 cerotti transdermici: AIC 030183014

Scatola contenente 12 cerotti transdermici: AIC 030183026

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

26 settembre 1996/11 luglio 2010

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