

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ESTALIS SEQUI cerotti transdermici

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fase I

Ogni cerotto contiene estradiolo emiidrato equivalente a 0,78 mg di estradiolo in un cerotto da 5 cm² e rilascia una quantità nominale di estradiolo di 50 microgrammi in 24 ore.

Fase II

Ogni cerotto contiene estradiolo emiidrato equivalente a 0,51 mg di estradiolo e 4,80 mg di noretisterone acetato in un cerotto da 16 cm² e rilascia 50 microgrammi di estradiolo e 250 microgrammi di noretisterone acetato in 24 ore.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Fase I

Cerotto traslucido quadrato con angoli arrotondati con uno strato di copertura polimerico da un lato ed una superficie adesiva che rilascia il principio attivo dall'altro, confezionato singolarmente in bustina termosaldata.

Fase II

Cerotto traslucido rotondo con uno strato di copertura polimerico da un lato ed una superficie adesiva che rilascia i principi attivi dall'altro, confezionato singolarmente in bustina termosaldata.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 *Indicazioni terapeutiche*

- terapia ormonale sostitutiva (TOS) per sintomi da carenza estrogenica in donne in post menopausa;
- prevenzione dell'osteoporosi in donne in postmenopausa ad alto rischio di future fratture che presentano intolleranze o controindicazioni specifiche ad altri farmaci autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi (vedere anche paragrafo 4.4).

La terapia è indicata per donne per le quali sono trascorsi almeno 6 mesi dalle ultime mestruazioni.

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

4.2 *Posologia e modo di somministrazione*

ESTALIS SEQUI è un preparato continuo sequenziale per uso transdermico. Un ciclo completo di trattamento con ESTALIS SEQUI consiste di 4 cerotti transdermici di fase I seguiti da 4 cerotti transdermici di fase II.

La terapia viene iniziata con un cerotto di fase I. Il ciclo successivo di trattamento deve essere iniziato immediatamente dopo la rimozione dell'ultimo cerotto transdermico di fase II.

Per l'inizio e la continuazione del trattamento dei sintomi della postmenopausa si deve utilizzare la dose minima efficace per il minor tempo possibile (vedere anche paragrafo 4.4).

Inizio della terapia

Nella maggior parte delle donne in menopausa, che non siano già sottoposte ad altre terapie con estrogeni/progestinici, il trattamento può essere iniziato in qualsiasi momento ritenuto opportuno.

Le donne già in trattamento continuo combinato con estrogeni/progestinici possono passare direttamente ad ESTALIS SEQUI.

Le donne, invece, che sono in corso di trattamento estro/progestinico secondo un regime ciclico o sequenziale devono completare il ciclo di trattamento in corso prima di iniziare il trattamento con ESTALIS SEQUI fase I. Il momento appropriato per iniziare il trattamento con ESTALIS SEQUI fase I è il primo giorno del sanguinamento da sospensione.

Istruzioni generali

Il cerotto transdermico di fase I viene applicato sull'addome ogni 3-4 giorni per i primi 14 giorni di un ciclo di 28 giorni. In seguito si procede all'applicazione sull'addome del cerotto transdermico di fase II ogni 3-4 giorni per i restanti 14 giorni di un ciclo di 28 giorni.

Le donne devono essere informate che di solito si manifesta un flusso emorragico mensile.

Somministrazione

Il cerotto transdermico deve essere applicato sull'addome e non deve essere mai applicato sul seno o vicino ad esso.

Il cerotto deve essere applicato con cura.

Deve essere applicato su una parte pulita ed asciutta dell'addome, ove non vi siano irritazioni, abrasioni o residui di unto (ad es. il cerotto non deve essere usato con alcuna crema idratante, lozione od olio). Si deve evitare l'applicazione al livello della vita in quanto i vestiti stretti potrebbero staccare il cerotto.

La sede di applicazione deve essere cambiata con un intervallo di almeno una settimana fra una applicazione e l'altra nel medesimo sito.

Dopo l'apertura della bustina, rimuovere metà della lamina di protezione avendo cura di non toccare con le dita la parte adesiva del cerotto.

Applicare immediatamente sulla cute il cerotto. Rimuovere l'altra metà della lamina di protezione e premere con fermezza, con il palmo della mano, il cerotto transdermico sulla cute per almeno 10 secondi, ponendo attenzione a far aderire bene i margini.

Si devono avvertire le pazienti di fare attenzione durante il bagno od altre attività che possano comportare il distacco del cerotto transdermico.

Si devono anche avvertire che se il cerotto transdermico dovesse staccarsi (in conseguenza ad attività fisica intensa, eccessiva sudorazione o frizione da parte di indumenti troppo aderenti) il medesimo cerotto può essere riapplicato in un'altra zona cutanea. Si deve poi seguire lo schema di trattamento originale, e sostituire il cerotto nel giorno già previsto in precedenza.

Si devono avvertire le pazienti che il cerotto, una volta applicato, non deve essere esposto al sole per lunghi periodi di tempo.

Se la paziente ha dimenticato di applicare un cerotto, deve applicarne uno nuovo appena possibile. Il cerotto successivo deve essere applicato seguendo lo schema di trattamento originale. L'interruzione della terapia potrebbe aumentare la probabilità di ricomparsa dei sintomi della post menopausa e di emorragie da rottura e spotting.

Nel caso rimanessero sulla pelle residui di adesivo dopo la rimozione del cerotto, strofinare delicatamente la zona con una crema oleosa o con una lozione, per eliminare i residui appiccicosi.

4.3 Controindicazioni

- neoplasia mammaria nota, pregressa o sospetta;
- neoplasia maligna estrogeno-dipendente nota o sospetta (per es. carcinoma dell'endometrio);
- sanguinamenti genitali di origine non accertata;
- iperplasia endometriale non trattata;
- tromboembolia venosa pregressa o in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- disturbi trombofilici noti (es.: deficit di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4)
- malattie tromboemboliche arteriose in atto o recenti (per es. angina, infarto del miocardio);
- epatopatie acute o pregresse, fino a quando i valori di funzionalità epatica non siano rientrati nella norma;
- ipersensibilità alle sostanze attive o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, come il glicole dipropilenico (che può causare irritazioni cutanee);
- porfiria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per il trattamento dei sintomi della postmenopausa, la TOS deve essere iniziata solo in caso di sintomi che influenzino negativamente la qualità della vita. In ogni caso, se ne devono valutare attentamente i rischi ed i benefici almeno a cadenza annuale, continuandola solo fino a quando il beneficio ottenuto è considerato superiore al rischio.

Vi sono evidenze limitate sui rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa precoce. Comunque, in base al basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il bilancio benefici/rischi per queste donne può essere più favorevole che nelle donne più anziane.

Esami medici prima e durante il trattamento

Prima di iniziare o riprendere la terapia ormonale sostitutiva (TOS), deve essere raccolta una anamnesi personale e familiare completa. Deve essere effettuato un esame fisico completo (includendo la pelvi ed il seno) tenendo conto del paragrafo 4.3 Controindicazioni e del paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego. Durante il trattamento sono raccomandati controlli periodici la cui natura e frequenza sono da adattare individualmente. Si devono avvisare le pazienti di riferire al medico o ad un operatore sanitario eventuali cambiamenti alle mammelle (si veda oltre "Carcinoma mammario"). Gli accertamenti, inclusi gli appropriati esami di diagnostica per immagini, ad es. mammografia, devono essere condotti in accordo alle normali pratiche di controllo, modificate secondo le necessità cliniche individuali.

Condizioni che richiedono sorveglianza

Se si verifica una delle condizioni sotto riportate sia che sia presente, sia che sia insorta precedentemente e/o che si sia aggravata durante la gravidanza o nel corso di un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere monitorata molto attentamente. Bisogna tenere presente che le seguenti patologie possono ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con ESTALIS SEQUI, in particolare:

- Leiomioma (fibroma dell'utero) o endometriosi;
- Fattori di rischio per patologie tromboemboliche (si veda oltre);
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, per es. ereditarietà di 1° grado per tumore al seno;
- Ipertensione;

- Epatopatie (per es. adenoma epatico);
- Diabete mellito con o senza interessamento vascolare;
- Colelitiasi;
- Emicrania o cefalea (grave);
- Lupus eritematoso sistemico (LES);
- Storia di iperplasia endometriale (si veda oltre);
- Epilessia;
- Asma;
- Otosclerosi.

Condizioni per l'immediata sospensione della terapia

La terapia deve essere sospesa in caso di comparsa di una delle controindicazioni e in presenza di:

- ittero o peggioramento della funzionalità epatica
- significativo aumento della pressione arteriosa
- comparsa ex novo di cefalea di tipo emicranico
- gravidanza.

Iperplasia endometriale e carcinoma

Il rischio di iperplasia endometriale e carcinoma in donne con utero intatto viene aumentato nel caso in cui gli estrogeni siano somministrati in monoterapia per lunghi periodi. Tra le utilizzatrici di solo estrogeno, il rischio di cancro endometriale aumenta, rispetto alle non utilizzatrici, da 2 a 12 volte in relazione alla durata del trattamento ed alla dose di estrogeno (vedere paragrafo 4.8). Dopo l'interruzione del trattamento, il rischio rimane elevato per almeno 10 anni.

Nelle donne non isterectomizzate, l'aggiunta ciclica di un progestinico per almeno 12 giorni al mese/per ciclo di 28 giorni o di una terapia combinata continuativa estrogeno-progestinica, previene l'eccessivo rischio associato alla TOS con soli estrogeni.

Durante i primi mesi di trattamento possono verificarsi improvvisi sanguinamenti o spotting. Se il sanguinamento o le perdite compaiono dopo un certo periodo di terapia, o persistono dopo la sospensione del trattamento, la causa deve essere individuata, eventualmente con l'ausilio di una biopsia endometriale per escludere neoplasie endometriali di natura maligna.

Carcinoma mammario

In generale le evidenze suggeriscono un aumento del rischio di cancro mammario, che è dipendente dalla durata della TOS, nelle donne che assumono una combinazione di estrogeno e progestinico e possibilmente anche in terapia con il solo estrogeno.

Terapia estroprogestinica combinata

Lo studio randomizzato controllato verso placebo, lo studio Women's Health Initiative (WHI), e gli studi epidemiologici sono concordi nell'evidenziare un aumento del rischio di cancro mammario, che si evidenzia dopo circa 3 anni, in donne in TOS con associazioni estroprogestiniche (vedere paragrafo 4.8).

Terapia con solo estrogeno

Lo studio WHI, in donne isterectomizzate sottoposte a TOS con solo estrogeni, non ha riscontrato aumento di rischio di cancro mammario. Gli studi osservazionali hanno per lo più riportato un modesto aumento di rischio di diagnosi di cancro mammario che è sostanzialmente più basso rispetto a quello riscontrato nelle utilizzatrici di combinazioni estroprogestiniche (vedere paragrafo 4.8).

L'aumento di rischio si evidenzia entro alcuni anni di utilizzo ma ritorna ai livelli basali entro alcuni anni (al massimo cinque) dopo l'interruzione del trattamento.

La TOS, specialmente le associazioni estroprogestiniche, aumenta la densità delle immagini mammografiche, e ciò può interferire negativamente con l'evidenziazione radiologica di un cancro al seno.

Tromboembolia venosa

- La TOS è associata ad un rischio di 1,3-3 volte di sviluppare tromboembolia venosa, cioè trombosi venosa profonda od embolia polmonare. Questo rischio sembra essere più alto nel primo anno di terapia che in seguito (vedere paragrafo 4.8).
- I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la tromboembolia venosa includono l'utilizzo di estrogeni, l'età avanzata, la chirurgia maggiore, l'immobilizzazione prolungata, l'obesità (indice di massa corporea > 30 Kg/m²), gravidanza/post-parto, il lupus eritematoso sistemico (LES) ed il cancro. Non vi è accordo circa il possibile ruolo delle vene varicose nella tromboembolia venosa.
- Pazienti con disturbi trombofilici noti hanno un rischio maggiore di tromboembolia venosa e la TOS può aumentare questo rischio. La TOS in tali pazienti è quindi controindicata (vedere paragrafo 4.3).
- Le donne già in terapia cronica anticoagulante richiedono un'attenta considerazione del rapporto benefico/rischio dell'uso della TOS.
- Come in tutte le pazienti in fase post-operatoria, è necessario prendere in considerazione misure di profilassi per la prevenzione della tromboembolia venosa post-operatoria. Quando si prevede una prolungata immobilizzazione conseguente ad un intervento chirurgico elettivo si raccomanda di sospendere temporaneamente la TOS, da 4 a 6 settimane prima. La terapia non deve essere ripresa fino a quando la donna non sia completamente mobilizzata.
- A donne che non hanno una storia personale di tromboembolia venosa ma che hanno un parente di primo grado con una storia di trombosi in giovane età, può essere offerto uno screening dopo un'adeguata informazione relativamente ai limiti di quest'ultimo (solo alcune delle alterazioni trombofiliche possono essere identificate attraverso lo screening). Nel caso fosse identificato un difetto trombofilico che identifichi membri della famiglia con trombosi, o se il difetto è grave (es.: deficit di antitrombina, proteina S o proteina C o una combinazione di difetti), la TOS è controindicata.
- Se dopo l'inizio della terapia si sviluppa tromboembolia venosa il farmaco deve essere sospeso. Le pazienti devono essere avvertite di contattare immediatamente il proprio medico in caso di un potenziale sintomo tromboembolico (p. es. tumefazione dolorosa di una gamba, improvviso dolore toracico, dispnea).

Coronaropatia (CAD)

- Studi randomizzati controllati in donne con o senza coronaropatia esistente che sottoposte a TOS con estroprogestinici combinati o solo estrogeno, non hanno evidenziato alcuna protezione dall'infarto miocardico.

Terapia estroprogestinica combinata

Il rischio relativo per la coronaropatia durante l'uso di TOS estroprogestinica combinata è leggermente aumentato. Poiché il rischio assoluto di base per la coronaropatia è fortemente dipendente dall'età, il numero di casi ulteriori di coronaropatia dovuti all'uso di estroprogestinici è molto basso in donne sane prossime alla menopausa, ma aumenta con l'avanzare dell'età.

Solo estrogeno

Dati controllati randomizzati non hanno riscontrato un rischio aumentato per la coronaropatia in donne isterectomizzate in terapia con solo estrogeno.

Ictus ischemico

- Le terapie con estroprogestinici combinati e con solo estrogeno sono associate ad un aumento di rischio per l'ictus ischemico fino 1,5 volte. Il rischio relativo non cambia con l'età o il tempo intercorso dall'inizio della menopausa. Comunque, poiché il rischio di base per l'ictus è fortemente connesso all'età, il rischio generale di ictus nelle donne che utilizzano la TOS può aumentare con l'età (vedere paragrafo 4.8).

Carcinoma ovarico

- Il cancro ovarico è molto più raro del cancro mammario. L'uso di TOS a lungo termine (almeno 5-10 anni) a base di soli estrogeni è stato associato con un lieve aumento del rischio di carcinoma ovarico (vedere paragrafo 4.8). Alcuni studi, incluso lo studio WHI, suggeriscono che l'uso a lungo termine di TOS combinata induca un rischio simile o lievemente inferiore.

Ipotiroidismo

- Pazienti che richiedono una terapia sostitutiva dell'ormone tiroideo, devono ricevere il monitoraggio regolare della funzione tiroidea durante la TOS, per assicurarsi che i livelli di ormone tiroideo rimangano in un intervallo accettabile.

Reazioni anafilattiche ed anafilattoidi gravi

- Dopo la commercializzazione sono stati segnalati casi di reazioni anafilattiche/anafilattoidi che si sono sviluppate in tempi diversi nel corso del trattamento con estradiolo e che hanno richiesto un intervento medico di emergenza.

Angioedema

- Gli estrogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema, in particolare in donne con angioedema ereditario.

Altre Condizioni

Gli estrogeni possono causare ritenzione di liquidi e conseguentemente le pazienti con disfunzioni cardiache o renali, devono essere attentamente monitorate.

Le donne con preesistente ipertrigliceridemia, devono essere attentamente seguite in corso di terapia sostitutiva ormonale o con estrogeni, in quanto sono stati riportati rari casi di significativi aumenti dei trigliceridi plasmatici, con evoluzione a pancreatite in caso di terapia estrogenica orale in queste condizioni.

- Gli estrogeni aumentano la globulina che lega la tirossina (TBG), portando ad un aumento dell'ormone tiroideo totale in circolo, misurato mediante iodio legato alle proteine (PBI), dei livelli di T4 (mediante colonna o mediante dosaggio radioimmunologico) o dei livelli di T3 (mediante dosaggio radioimmunologico). Viene diminuito l'uptake del T3, che riflette gli elevati livelli di TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 liberi rimangono inalterate. Altre proteine leganti possono avere livelli sierici elevati, per es. le globuline leganti i corticoidi (CBG), le globuline leganti gli ormoni sessuali (SHBG), causando rispettivamente un aumento dei corticosteroidi e degli steroidi sessuali in circolo. Le concentrazioni degli ormoni liberi o biologicamente attivi rimangono inalterate. Altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (angiotensinogeno/substrato di renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

- L'uso della TOS non migliora le capacità cognitive. Vi è qualche evidenza di un aumento del rischio di probabile demenza nelle donne che iniziano una TOS continua combinata o con solo estrogeno dopo i 65 anni.

Una sensibilità da contatto può verificarsi con tutte le preparazioni per uso topico. Sebbene sia estremamente raro, le donne che sviluppano sensibilità da contatto ad uno dei componenti del cerotto devono essere allertate che si possono sviluppare reazioni di ipersensibilità gravi con la continua esposizione all'agente causale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può essere aumentato dall'uso contemporaneo di sostanze che notoriamente inducono gli enzimi che metabolizzano i farmaci, specificatamente gli enzimi del citocromo P450, quali gli anticonvulsivanti (per es. fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina) ed antifettivi (per es. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir e nelfinavir, sebbene siano dei noti potenti inibitori enzimatici, al contrario manifestano proprietà inducenti se usati contemporaneamente ad ormoni steroidei.

I preparati a base di erbe medicinali contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum Perforatum*) possono indurre il metabolismo degli estrogeni e dei progestinici.

L'estradiolo è metabolizzato prevalentemente dal CYP3A4; l'uso concomitante di inibitori del CYP3A4 come ketoconazolo, eritromicina potrebbe, quindi, portare ad un aumento dell'esposizione all'estradiolo.

Con la somministrazione per via transdermica viene evitato l'effetto di primo passaggio epatico e quindi gli estrogeni e i progestinici somministrati per via transdermica possono essere meno influenzati dagli induttori enzimatici rispetto agli ormoni somministrati per via orale.

Dal punto di vista clinico, un aumento del metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può portare ad una riduzione degli effetti ed a variazioni del profilo di sanguinamento uterino.

Alcuni esami di laboratorio, come i test di tolleranza al glucosio o della funzione tiroidea, possono essere influenzati dalla terapia estrogena.

4.6 Gravidanza e allattamento

➤ Gravidanza

Estalis Sequi non è indicato durante la gravidanza. Nel caso in cui insorga uno stato di gravidanza in corso di trattamento con Estalis Sequi, il farmaco deve essere immediatamente sospeso.

Dal punto di vista clinico, i dati relativi ad un numero limitato di gravidanze in donne esposte non indicano effetti indesiderati del noretisterone acetato sul feto. A dosi superiori a quelle normalmente usate nei contraccettivi orali e nelle formulazioni TOS si è osservata una mascolinizzazione dei feti di sesso femminile.

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici finora condotti, relativi all'esposizione involontaria del feto all'associazione di estrogeni e progestinici, non indicano effetti teratogeni o fetotossici.

➤ Allattamento

Estalis Sequi non è indicato durante l'allattamento.

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

Nessun effetto noto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Reazioni avverse possono verificarsi in circa un terzo delle donne trattate con Estalis Sequi. Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente sono stati: tensione e dolore al seno (31%), reazioni nella sede di applicazione (20%, prevalentemente lieve eritema), dismenorrea (19%), flussi mestruali irregolari (16%) e cefalea (10%).

Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

Tabella 1

Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono rappresentate in ordine di gravità decrescente. Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sistema organo classe (grado MedDRA SOC)	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Molto rara ($< 1/10000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità		Reazione anafilattica, reazione anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione					Ridotta tolleranza ai carboidrati	
Disturbi psichiatrici		Depressione, nervosismo, labilità affettiva	-	Alterazione della libido		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Insonnia	Emicrania, capogiri	Parestesia	Corea	
Patologie dell'occhio					Intolleranza alle lenti a contatto	
Patologie vascolari		-	Pressione sanguigna aumentata	Embolia venosa		Vene varicose
Patologie gastrointestinali		Nausea, diarrea, dispepsia, dolore addominale, distensione addominale	Vomito			
Patologie epatobiliari				Disturbi della colecisti, colelitiasi	Ittero colestatico	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazioni al sito di applicazione ¹ , eritema	Acne, rash, prurito, pelle secca	Depigmentazioni e della cute	Alopecia	Irsutismo, necrosi cutanea	Dermatite da contatto
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena	-	Miastenia		Dolore alle estremità *
Patologie dell'apparato riproduttivo e della	Tensione e dolore al seno, dismenorrea,	Ingrossamento del seno, menorragia,		Leiomioma uterino, cisti della tuba di		

mammella	disturbo mestruale	perdite vaginali, sanguinamento vaginale irregolare, spasmi uterini, infezione vaginale, iperplasia endometriale		fallopio, polipi cervicali		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore, astenia, edema periferico, aumento di peso	-			
Esami diagnostici		-	Aumento delle transaminasi	-		

* Riportato dall'esperienza post-marketing.

(†) Le reazioni al sito di applicazione includono sanguinamento localizzato, ecchimosi, bruciore, fastidio, secchezza, eczema, edema, eritema, infiammazione, irritazione, dolore, papule, parestesia, prurito, rash, alterazioni del colorito cutaneo, pigmentazione della pelle, gonfiore, orticaria e vescicole.

Rischio di cancro mammario

- In donne in terapia con estroprogestinici combinati da più di 5 anni è stato riportato un aumento del rischio fino a 2 volte di diagnosi di cancro mammario.
- Qualsiasi aumento di rischio nelle utilizzatrici di terapia con solo estrogeno è sostanzialmente più basso di quello osservato nelle utilizzatrici di combinazioni estroprogestiniche.
- Il livello di rischio è dipendente dalla durata d'uso (vedere paragrafo 4.4).
- I risultati del più grande studio controllato randomizzato verso placebo (studio WHI) e del più grande studio epidemiologico (MWS) sono qui presentati.

Studio su un milione di donne (MWS) - Rischio aggiuntivo stimato di cancro mammario dopo 5 anni d'uso

Intervallo di età (anni)	Casi aggiuntivi in un periodo di oltre 5 anni su 1000 donne che non hanno mai usato TOS *	Grado di rischio	Casi aggiuntivi in un periodo di 5 anni su 1000 donne che hanno usato TOS (95%CI)
TOS con solo estrogeni			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Estroprogestinici combinati			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

#Grado di rischio assoluto. Il grado di rischio non è costante ma può aumentare con la durata dell'uso.
Nota: Poiché l'incidenza di base del cancro mammario è diversa nei paesi EU, anche il numero di casi aggiuntivi di cancro mammario può variare proporzionalmente.

* Ricavato dal grado di incidenza di base nei paesi industrializzati.

Studi WHI USA – rischio aggiuntivo di cancro mammario dopo 5 anni di utilizzo

Intervallo di età (anni)	Incidenza dopo oltre 5 anni nel braccio placebo su 1000 donne	Grado di rischio & 95%CI	Casi aggiuntivi dopo oltre 5 anni su 1000 utilizzatrici di TOS (95%CI)
TOS con solo estrogeni			

50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		TOS combinata estroprogestinica (CCE + MPA) ‡	
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡Quando l'analisi è stata limitata a donne che non avevano utilizzato TOS prima dello studio, non si è evidenziato nessun aumento del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio è risultato più alto di quello nelle non utilizzatrici.

*Studio WHI in donne senza utero che non hanno manifestato un rischio aumentato di cancro mammario.

Rischio di cancro endometriale

Donne in postmenopausa con utero

Il rischio di cancro endometriale è di circa 5 su 1000 donne con utero non utilizzatrici di TOS.

In donne con utero, l'utilizzo di TOS con solo estrogeno non è raccomandato perché aumenta il rischio di cancro endometriale (vedere paragrafo 4.4).

L'aumento di rischio di cancro endometriale negli studi epidemiologici variava, a seconda dalla durata di utilizzo del solo estrogeno e dalla dose di estrogeno, tra 5 e 55 casi addizionali diagnosticati ogni 1000 donne tra 50 e 65 anni.

L'aggiunta di un progestinico alla terapia con solo estrogeno per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire questo aumento del rischio. Nello studio su 1 milione di donne (MWS), 5 anni di terapia con TOS combinata (ciclica o continuativa) non aumentavano il rischio di cancro endometriale (RR di 1,0 (0,8-1,2)).

Cancro ovarico

La TOS a lungo termine con estrogeno da solo e con estroprogestinici combinati è stata associata a un lieve aumento del rischio di cancro ovarico. Nello studio su un milione di donne (MWS) 5 anni di TOS hanno prodotto un caso addizionale su 2500 utilizzatrici.

Rischio di tromboembolia venosa

La TOS è associata ad un aumento relativo di 1,3-3 volte del rischio di sviluppare tromboembolismo venoso (VTE), in particolare trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Questo rischio sembra essere più alto nel primo anno di terapia che in seguito (vedere paragrafo 4.4). I risultati degli studi WHI sono qui presentati.

Studi WHI - Rischio addizionale di VTE con l'uso per oltre 5 anni

Intervallo di età (anni)	Incidenza dopo oltre 5 anni nel braccio placebo su 1000 donne	Grado di rischio & 95%CI	Casi addizionali su 1000 utilizzatrici di TOS
Estrogeno orale da solo			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Estroprogestinici orali combinati			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

* Studio in donne senza utero

Rischio di coronaropatia

In utilizzatrici di TOS con estroprogestinici combinati di età superiore ai 60 anni il rischio di coronaropatia è lievemente aumentato (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

- L'uso di terapie con estrogeno da solo e con estroprogestinici è associato ad un aumento del rischio relativo di ictus ischemico fino a 1,5 volte. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'uso di TOS.

- Il rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata di utilizzo, ma, poiché il rischio di base per l'ictus è fortemente connesso all'età, il rischio generale di ictus nelle donne che utilizzano TOS può aumentare con l'età. (vedere paragrafo 4.4)

Studi WHI combinati- Rischio addizionale di ictus ischemico * con l'uso per oltre 5 anni

Intervallo di età (anni)	Incidenza dopo oltre 5 anni nel braccio placebo su 1000 donne	Grado di rischio & 95%CI	Casi addizionali su 1000 utilizzatrici di TOS
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1 – 5)

* Non è stata fatta alcuna distinzione tra ictus ischemico ed emorragico

In associazione con la terapia estroprogestinica sono stati riportati altri effetti indesiderati:

- Colecistopatie;
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare;
- Probabile demenza oltre i 65 anni (vedere paragrafo 4.4);
- Secchezza oculare;
- Alterazioni nella composizione del film lacrimale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 **Sovradosaggio**

Data la particolare via di somministrazione, è improbabile un sovradosaggio di estradiolo o noretisterone acetato. Se dovessero comparire segni di sovradosaggio, il cerotto transdermico deve essere rimosso dalla cute.

I segni di sovradosaggio da estrogeni orali sono: tensione mammaria, nausea, vomito e/o metrorragia. Il sovradosaggio dei progestinici può portare a stati depressivi, affaticamento, acne ed irsutismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Progestinici ed estrogeni, preparati sequenziali, noretisterone ed estrogeno; codice **ATC: G03FB05**

Il principio attivo, un 17 β estradiolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Esso sostituisce la cessata produzione di estrogeni che si verifica nelle donne in menopausa ed allevia i sintomi menopausali.

Gli estrogeni prevengono la perdita di massa ossea conseguente la menopausa o un'ovariectomia.

Poiché gli estrogeni promuovono la proliferazione dell'endometrio, la somministrazione di estrogeni in monoterapia aumenta il rischio di iperplasia endometriale e carcinoma. Nelle donne non isterectomizzate l'associazione di noretisterone acetato, un progestinico, riduce il rischio di iperplasia endometriale causato dagli estrogeni.

Informazioni desunte dalle sperimentazioni cliniche

➤ Sollievo dai sintomi da carenza di estrogeni e profili di sanguinamento

Il sollievo dai sintomi menopausali è stato ottenuto nelle prime settimane di trattamento.

Dopo 11 cicli di trattamento con ESTALIS® SEQUI si è ottenuto un regolare flusso mestruale nel 64% delle donne. Sanguinamenti irregolari e/o spotting sono stati riportati nel 28% ed amenorrea nell'8% dei casi.

➤ Prevenzione dell'osteoporosi

La carenza di estrogeni in menopausa è associata con un aumentato metabolismo dell'osso ed una riduzione della massa ossea. L'effetto degli estrogeni sulla densità minerale ossea è dose-dipendente. La protezione è efficace finché il trattamento viene continuato. Dopo l'interruzione della TOS, la massa ossea si riduce in maniera simile a quella delle donne non trattate.

Lo studio WHI e la metanalisi degli studi dimostrano che l'uso della TOS, da sola o in associazione con un progestinico – in donne prevalentemente sane – riduce il rischio di fratture dell'anca e vertebrali e di altre fratture osteoporotiche. La TOS può anche prevenire le fratture in donne con bassa densità ossea e/o osteoporosi accertata, ma l'evidenza a questo proposito è limitata.

Dopo due anni di trattamento con ESTALIS SEQUI si è ottenuto un aumento della densità minerale ossea spinale lombare (BMD) di $5,53\% \pm 0,63\%$ (media \pm DS). La percentuale di donne che hanno mantenuto o incrementato la BMD nella zona lombare durante il trattamento è stata del 95,0%.

ESTALIS® SEQUI è stato efficace anche sulla BMD dell'anca. Dopo due anni l'aumento è stato di $3,07\% \pm 0,64\%$ (media \pm DS) al collo del femore e di $3,12\% \pm 0,46\%$ (media \pm DS) per l'anca in toto.

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Assorbimento

L'estradiolo somministrato per via transdermica non subisce gli effetti di primo passaggio epatico, tipici della somministrazione per via orale di prodotti estrogenici.

Estradiolo

La somministrazione di ESTALIS SEQUI cerotto transdermico provoca concentrazioni di estradiolo sierico e rapporti estrone/estradiolo paragonabili a quelli normalmente osservati nelle donne in premenopausa nella fase follicolare precoce (estradiolo > 40 pg/ml) e media. Questi valori si mantengono costanti per l'intero periodo di applicazione della durata da 84 a 96 ore.

Applicazioni ripetute del cerotto di fase I della precedente formulazione di Estalis Sequi (50/0 microgrammi/die) bioequivalente all'attuale hanno portato a concentrazioni sieriche massime (C_{max}) di estradiolo allo stato stazionario di 71 pg/ml e a concentrazioni sieriche medie (C_{med}) di estradiolo di 51 pg/ml. Al termine del periodo di applicazione le concentrazioni sieriche medie di estradiolo (concentrazioni a valle) sono state di 41 pg/ml.

Applicazioni ripetute del cerotto ESTALIS SEQUI di fase II (50/250 microgrammi/die) hanno portato a concentrazioni sieriche massime (C_{max}) di estradiolo allo stato stazionario di 71 pg/ml e a concentrazioni sieriche medie (C_{med}) di estradiolo di 52 pg/ml. Al termine del periodo di applicazione la concentrazione sierica media di estradiolo (concentrazione di valle) è stata di 46 pg/ml.

Noretisterone acetato

Applicazioni ripetute del cerotto ESTALIS SEQUI hanno portato a concentrazioni sieriche massime (C_{max}) di noretisterone allo stato stazionario di 1060 pg/ml e a concentrazioni sieriche medie (C_{med}) di noretisterone di 832 pg/ml. Al termine del periodo di applicazione la concentrazione sierica media di noretisterone (concentrazione di valle) è stata di 681 pg/ml.

Metabolismo ed eliminazione

Estradiolo

L'estradiolo ha un'emivita di eliminazione breve, approssimativamente di 2-3 ore, il che significa che, dopo la rimozione del cerotto, si osserva un rapido declino dei livelli sierici. Dopo la rimozione del cerotto le concentrazioni sieriche di estradiolo ritornano, entro 4-8 ore, ai livelli postmenopausali (< 20 pg/ml) antecedenti al trattamento.

Noretisterone

L'emivita di eliminazione del noretisterone è di 6-8 ore. Dopo la rimozione del cerotto le concentrazioni sieriche di noretisterone diminuiscono rapidamente fino a valori inferiori a 50 pg/ml entro 48 ore.

Le minime fluttuazioni sieriche delle concentrazioni di estradiolo e di noretisterone confermano che vi è un rilascio costante durante il periodo di applicazione.

Non vi è accumulo di estradiolo o noretisterone dopo applicazioni ripetute.

5.3 *Dati preclinici di sicurezza*

I profili di tossicità di estradiolo e noretisterone sono stati ben stabiliti. La somministrazione continua a lungo termine di estrogeni naturali e sintetici in alcune specie animali aumenta la frequenza di carcinomi della mammella, dell'utero, della cervice, della vagina, dei testicoli e del fegato. La somministrazione continua a lungo termine di noretisterone in alcune specie animali aumenta la frequenza di tumori dell'ipofisi e dell'ovaio nelle femmine e del fegato e della mammella nei maschi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 *Elenco degli eccipienti*

Fase I

Matrice adesiva:

Matrice adesiva acrilica e al silicone, alcool oleico, dipropilenglicole, povidone

Strato di copertura:

film coestruso di copolimero dietilene/vinilacetato

polietilene

copolimero di vinilidene/vinilcloruro

diossido di silicone/titanio diossido

Lamina di rilascio:

film di poliestere rivestito da fluoropolimero

Fase II

Matrice adesiva:

Matrice adesiva acrilica ed al silicone

povidone

acido oleico

glicole dipropilenico

Strato di copertura:

film di poliestere

Lamina di rilascio:

film di poliestere rivestito da fluoropolimero

6.2 **Incompatibilità**
Non applicabile.

6.3 **Periodo di validità**
La validità è di 2 anni: 18 mesi in frigorifero (2-8°C) più 6 mesi conservato a temperatura inferiore a 25°C.

6.4 **Precauzioni particolari per la conservazione**
Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
Dopo la dispensazione alla paziente, ESTALIS Sequi può essere conservato a temperatura inferiore a 25° C per un periodo massimo di 6 mesi.
Conservare nella bustina originale (sigillata). Ogni cerotto deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura della bustina.

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**
I cerotti transdermici sono confezionati singolarmente in bustine termosaldate di carta/polietilene.
Ogni confezione di ESTALIS SEQUI consiste di 8 cerotti (4 cerotti di fase I e 4 di fase II) o di 24 cerotti (12 cerotti di fase I e 12 di fase II).
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 **Precauzioni particolari per lo smaltimento**
I cerotti transdermici usati devono essere piegati a metà con le parti adesive verso l'interno e smaltiti in modo sicuro e fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Ogni cerotto transdermico utilizzato o non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente o riportato in farmacia, preferibilmente nella confezione originale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
NOVARTIS FARMA S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
Origgio (VA)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
ESTALIS SEQUI cerotti transdermici: 4 cerotti fase I 50 mcg/24 h + 4 cerotti fase II 50+250 mcg/24 h: AIC n°034209039
ESTALIS SEQUI cerotti transdermici: 12 cerotti fase I 50 mcg/24 h + 12 cerotti fase II 50+250 mcg/24 h: AIC n° 034209041

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Prima autorizzazione: 12 ottobre 2007
Rinnovo: 31 Marzo 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO