

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Femity, 50 microgrammi/7 microgrammi/24 ore

Cerotto transdermico

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto contiene 1,5 mg di estradiolo emiidrato e 0,525 mg di levonorgestrel in una superficie di 15 cm², che rilascia 50 microgrammi di estradiolo e 7 microgrammi di levonorgestrel nelle 24 ore.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3 FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotto transdermico a matrice dai bordi arrotondati, flessibile, trasparente, ottagonale sito su un film protettivo rimovibile di maggiori dimensioni.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) indicata per i sintomi da carenza di estrogeni in donne in postmenopausa da più di un anno.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso transdermico.

Femity deve essere applicato una volta alla settimana, cioè ogni cerotto deve essere sostituito ogni 7 giorni. Femity è una terapia ormonale sostitutiva (TOS) combinata continua, senza un periodo d'interruzione: quando un cerotto viene rimosso, il successivo viene applicato immediatamente. Dimenticare di sostituire il cerotto secondo lo schema suggerito può aumentare la probabilità di emorragie da rottura o spotting.

Nelle donne con amenorrea e che non fanno uso di TOS o in quelle che provengono da una TOS combinata continua con un'altra specialità, il trattamento con Femity può essere iniziato in qualsiasi giorno.

Nelle donne che provengono da TOS sequenziali, il trattamento deve iniziare subito dopo la fine dell'emorragia da sospensione.

Per iniziare e continuare il trattamento dei sintomi postmenopausali deve essere usata la più bassa dose efficace per la durata più breve (vedere anche paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Femity deve essere applicato su cute sana, asciutta, pulita, (non irritata o con escoriazioni), non trattata con creme, lozioni o altri prodotti oleosi.

Femity deve essere applicato in un'area cutanea senza grosse pieghe, vale a dire glutei o fianchi e non soggetta a sfregamento da parte dei vestiti (evitare il punto vita e anche d'indossare vestiti stretti che possono far staccare il cerotto transdermico).

Femity non deve essere applicato sul seno o nelle sue immediate vicinanze. E' consigliabile evitare di applicarlo nello stesso punto due volte di seguito. Tra due applicazioni nello stesso sito deve intercorrere almeno una settimana.

Dopo aver aperto la busta, una metà del foglio protettivo deve essere staccata, facendo attenzione a non toccare con le dita la parte adesiva del cerotto transdermico. Il cerotto deve quindi essere applicato direttamente sulla pelle. Dopo, l'altra metà del foglio protettivo deve essere staccata ed il cerotto premuto con forza **con il palmo della mano per almeno 30 secondi, in particolare sui bordi. La pressione e il calore della mano sono essenziali per assicurare la massima adesività del cerotto.**

E' possibile fare una doccia o un bagno senza rimuovere il cerotto transdermico. Nel caso in cui quest'ultimo si dovesse staccare prematuramente, cioè prima del settimo giorno (a causa di intensa attività fisica, eccessiva sudorazione, anomalo strofinamento degli indumenti), si deve applicare un nuovo cerotto (per aiutare la compliance si consiglia che la paziente continui, poi, a cambiare il cerotto nel giorno prefissato).

Una volta applicato, evitare che il cerotto transdermico sia esposto alla luce diretta del sole.

La rimozione del cerotto transdermico deve essere eseguita lentamente per evitare d'irritare la pelle. Nel caso in cui un po' di adesivo rimanesse sulla pelle, questo, di solito, può essere tolto strofinando delicatamente con una crema o una lozione oleosa.

Dopo la rimozione Femity deve essere piegato in due (con la superficie adesiva all'interno) ed eliminato utilizzando un normale contenitore domestico per la raccolta dei rifiuti solidi.

4.3 Controindicazioni

- carcinoma mammario pregresso, sospetto o accertato;
- tumori maligni estrogeno-dipendenti (es. carcinoma endometriale) sospetti o accertati;
- sanguinamento genitale non diagnosticato;
- iperplasia endometriale non trattata;
- tromboembolismo venoso idiopatico in atto o pregresso (es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- disturbi trombofilici accertati (ad es. carenza di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4);
- malattia tromboembolica arteriosa in atto o recente (es. angina pectoris, infarto miocardico);
- epatopatia acuta o pregressa finché gli esami di funzionalità epatica non siano tornati nella norma;
- ipersensibilità nota ai principi attivi o ad uno qualunque degli eccipienti;
- porfiria.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

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

L'evidenza riguardante i rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa prematura è limitata. Tuttavia dato il basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il bilancio tra benefici e rischi per queste donne può essere più favorevole rispetto a quello per le donne più anziane.

Esame medico/follow-up

Prima d'iniziare o di riprendere una TOS si deve effettuare una completa anamnesi medica personale e familiare. Gli esami fisici (inclusi quelli pelvici e mammari) devono essere condotti tenendo presente l'anamnesi, le controindicazioni e le avvertenze per l'uso. Durante il trattamento sono raccomandati controlli clinici periodici di natura e frequenza adeguate al singolo caso. Le donne devono essere informate su quali mutamenti del seno devono essere segnalati al proprio medico curante o al personale sanitario (vedere "Cancro al seno" più avanti). Devono essere eseguite indagini cliniche, comprese quelle diagnostiche per immagini appropriate come ad es. la mammografia, secondo i protocolli di screening correntemente accettati, modificati in base alle necessità cliniche del singolo caso.

Condizioni che richiedono uno stretto controllo medico

Nel caso una delle seguenti condizioni sia presente, o sia stata presente in passato, e/o si sia aggravata durante la gravidanza o un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere sottoposta a stretto controllo medico. Si deve tenere presente che queste condizioni possono ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con Femity, in particolare:

- leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi;
- fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito);
- fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, ad es. ereditarietà di primo grado per carcinoma mammario);
- ipertensione;
- epatopatie (es. adenoma epatico);
- diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare;
- colelitiasi;
- emicrania o cefalea (grave);
- lupus eritematoso sistemico;
- anamnesi d'iperplasia endometriale (vedere di seguito);
- epilessia;
- asma;
- otosclerosi.

Indicazioni per un'immediata sospensione del trattamento.

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

- ittero o alterazione della funzionalità epatica;
- aumento significativo della pressione arteriosa;
- nuovo attacco di cefalea tipo emicrania;
- gravidanza.

Iperplasia endometriale e carcinoma.

- Nelle donne con utero intatto, il rischio d'iperplasia e di carcinoma endometriale è aumentato quando gli estrogeni vengono somministrati in monoterapia per periodi prolungati. L'aumento segnalato del rischio di carcinoma endometriale tra le donne che utilizzano solo estrogeni è da 2 a 12 volte superiore a confronto con quello delle donne che non ne fanno uso, a seconda della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Dopo l'interruzione del trattamento, il rischio rimane elevato per almeno 10 anni.
- L'aggiunta ciclica di un progestinico per almeno 12 giorni al mese/28 giorni per ciclo o la terapia continua combinata estroprogestinica nelle donne non isterectomizzate previene il rischio in eccesso associato alla TOS a base di soli estrogeni.
- Sanguinamenti da rottura e spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se tali episodi compaiono dopo qualche tempo dall'inizio del trattamento, o continuano dopo la sua sospensione, ne deve essere ricercata la causa, anche mediante biopsia endometriale per escludere un tumore maligno dell'endometrio.

Cancro al seno.

L'evidenza generale suggerisce un rischio aumentato di cancro al seno nelle donne isterectomizzate che assumono una TOS estroprogestinica ed eventualmente solo a base di estrogeni, a seconda della durata dell'assunzione della TOS.

Lo studio randomizzato, controllato verso placebo, *Women's Health Initiative* (WHI) e studi epidemiologici hanno riportato un aumento del rischio di cancro al seno in donne che assumono combinazioni estroprogestiniche per la TOS, che diventa evidente dopo circa 3 anni (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio in eccesso diventa evidente nell'arco di pochi anni d'uso, ma ritorna però ai livelli iniziali dopo pochi anni (al massimo cinque) dall'interruzione del trattamento.

La TOS, specialmente il trattamento combinato estroprogestinico, aumenta la densità delle immagini alla mammografia che può interferire negativamente con l'individuazione radiologica del cancro al seno.

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 **la sua interruzione**. **Certi** altri studi, incluso 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 a un rischio da 1.3 a 3 volte superiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di un evento simile è più probabile nel primo anno di TOS rispetto ai successivi (vedere paragrafo 4.8).
- Le pazienti con stati trombofilici accertati hanno un rischio aumentato di TEV e la TOS può aggiungersi a questo rischio. Pertanto, la TOS è controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).
- I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV comprendono uso di estrogeni, età avanzata, intervento di chirurgia maggiore, immobilità prolungata, obesità ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), gravidanza/periodo postpartum, lupus eritematoso sistemico (LES) e cancro. Non esiste unanimità di pareri sul possibile ruolo svolto dalle vene varicose nella TEV.

Come per tutti i pazienti in fase postoperatoria, devono essere prese in considerazione misure profilattiche per evitare una TEV dopo l'intervento. Se l'intervento di chirurgia elettiva deve essere seguito da un'immobilizzazione prolungata, si consiglia di interrompere temporaneamente la TOS da 4 a 6 settimane prima. Il trattamento non deve essere ripreso fino a quando la donna non è stata completamente mobilizzata.

- Nelle donne senza alcuna storia personale di TEV ma con un parente di primo grado con una storia di trombosi in età giovane, può essere offerto uno screening dopo attenta valutazione in merito alle sue limitazioni (lo screening permette di identificare solo una parte dei difetti trombofilici).

Qualora venga identificato un difetto trombofilico correlato alla trombosi nei membri familiari o se il difetto è 'grave' (ad es. carenze di antitrombina, proteina S o proteina C o una combinazione di difetti), la TOS è controindicata.

- Le donne già in trattamento con una terapia anticoagulante cronica devono essere sottoposte a un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi correlati all'uso della TOS.
- Se si sviluppa una tromboembolia venosa dopo l'inizio della terapia, l'assunzione del farmaco deve essere sospesa. Le pazienti devono essere avvertite di mettersi in contatto col proprio medico immediatamente in caso di sintomi potenzialmente dovuti a tromboembolismo venoso (es. gonfiore doloroso ad una gamba, improvviso dolore toracico, dispnea).

Coronaropatie.

- Da studi controllati randomizzati non vi è evidenza di una protezione contro l'infarto miocardico nelle donne con o senza coronaropatia in essere che hanno ricevuto una TOS combinata estroprogestinica o a base di soli estrogeni.

Il rischio relativo di coronaropatia durante l'uso di una TOS combinata estroprogestinica è leggermente aumentato. Poiché il rischio assoluto di coronaropatie al basale dipende in misura elevata dall'età, il numero di casi supplementari di coronaropatie dovute all'uso di estroprogestinici è molto basso nelle donne sane vicine alla menopausa, ma aumenta con l'avanzare dell'età.

Ictus ischemico.

- La terapia combinata estroprogenistica e la terapia a base di soli estrogeni sono associate a un aumento di 1,5 volte del rischio di ictus ischemico. Il rischio relativo non varia con l'età o con il tempo intercorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio di ictus al basale dipende in misura elevata dall'età, il rischio generale di ictus nelle donne che usano una TOS aumenta con l'età (vedere paragrafo 4.8).

Altre condizioni.

- Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica, e pertanto le pazienti con disfunzione renale o cardiaca devono essere accuratamente monitorate.
- Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite strettamente durante la terapia estrogenica o la TOS poiché in questa condizione sono stati riportati rari casi di notevoli aumenti dei trigliceridi plasmatici e conseguente pancreatite a seguito di terapia estrogenica.
- Gli estrogeni aumentano i livelli della globulina legante l'ormone tiroideo (TBG), con conseguente aumento dei livelli di ormone tiroideo totale circolante misurato come iodio legato a proteina (PBI), i livelli di T4 (metodo su colonna o RIA) o i livelli di T3 (metodo RIA). L'uptake su resina di T3 è ridotto, riflettendo l'aumento di TBG. Le concentrazioni di T3 e T4 libere non sono modificate. Nel siero altre proteine leganti, come la corticoglobulina (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), possono essere aumentate e determinare un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e steroidi sessuali. Le concentrazioni degli ormoni liberi o biologicamente attivi sono immutate. Altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa 1 antitripsina, ceruloplasmina).
- La TOS non migliora le funzioni cognitive. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di probabile demenza in donne che iniziano la TOS combinata continua o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni.

4.5 Interazioni

Il metabolismo di estrogeni e progestinici può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze note per il loro effetto di induzione degli enzimi che metabolizzano i farmaci, particolarmente gli enzimi del citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e gli antifettivi (es. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Il ritonavir e il nelfinavir, sebbene siano noti come forti inibitori, presentano al contrario proprietà d'induzione quando usati in concomitanza con ormoni steroidei.

Preparati a base di erbe contenenti l'*Hypericum perforatum* possono indurre il metabolismo di estrogeni e progestinici.

Alla somministrazione transdermica, si evita l'effetto di primo passaggio nel fegato e, di conseguenza, la TOS a base di estrogeni e progestinici, applicati per tale via, potrebbero essere meno influenzati dagli induttori enzimatici, rispetto agli ormoni orali.

Clinicamente un aumentato metabolismo di estrogeni e progestinici può determinare effetti ridotti e variazioni dei cicli mestruali.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Femity è controindicato in gravidanza. In caso di gravidanza durante l'utilizzo di Femity, il trattamento deve essere immediatamente interrotto.

Da un punto di vista clinico, i dati su un ampio numero di gravidanze durante trattamento non indicano effetti avversi del levonorgestrel sul feto.

Ad oggi, i risultati della maggior parte degli studi epidemiologici relativi all'involontaria esposizione fetale alla combinazione di estrogeni + progestinici, non indicano alcun effetto teratogeno o fetotossico.

Allattamento

Femity non è indicato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nelle sperimentazioni cliniche, durante trattamento con Femity, gli effetti indesiderati più frequentemente segnalati (> 10%) erano reazioni che si manifestavano nel sito d'applicazione del cerotto, tensione mammaria ed emorragie o spotting. Le reazioni nel sito di applicazione erano per lo più reazioni cutanee di lieve entità e, solitamente, scomparivano nel giro di 2 o 3 giorni dalla rimozione del cerotto. Nella maggioranza dei casi la tensione mammaria era riferita come lieve o moderata e tendeva a ridursi nel corso del trattamento.

Altri possibili effetti sistemici indesiderati sono quelli comunemente osservati con gli estrogeno-progestinici.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse comuni > 1/100, < 1/10	Reazioni avverse non comuni > 1/1000, < 1/100	Reazioni avverse rare > 1/10.000, < 1/1000
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Ritenzione di liquidi/edema, aumento/perdita di peso, stanchezza, crampi alle gambe	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Vertigini, emicrania	
Patologie gastrointestinali	Dispepsia	Senso di gonfiore, crampi addominali, nausea	Colelitiasi, ittero colestatico
Patologie cardiovascolari		Iperensione	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Mastodinia	Iperplasia endometriale, modificazioni benigne del tessuto mammario	Aumento in volume dei fibromi uterini
Disturbi psichiatrici		Depressione	

Rischio di cancro al seno

- Nelle donne che assumono una terapia combinata estroprogenistica da più di 5 anni è stato segnalato un raddoppiamento del rischio di una diagnosi di cancro al seno.
- Qualsiasi rischio aumentato nelle pazienti trattate con una terapia a base di soli estrogeni è sostanzialmente inferiore rispetto a quello osservato nelle pazienti che fanno uso di associazioni estroprogestiniche.
- Il livello di rischio dipende dalla durata d'uso (vedere paragrafo 4.4).
- Di seguito sono presentati i risultati della maggiore sperimentazione randomizzata controllata con placebo (studio WHI) e del maggiore studio epidemiologico (MWS).

Studio MWS (Million Women study) – Rischio supplementare stimato di cancro al seno dopo 5 anni d'uso

Fascia di età (anni)	Casi supplementari ogni 1000 pazienti mai sottoposte a TOS nell'arco di un periodo di 5 anni*2	Rapporto di rischio e IC al 95%#	Casi supplementari ogni 1000 pazienti trattate con TOS nell'arco di 5 anni (IC al 95%)
TOS a base di soli estrogeni			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Terapia combinata estroprogestinica			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
#Rapporto di rischio generale. Il rapporto di rischio non è costante ma aumenta con il protrarsi dell'uso della terapia. Nota: poiché l'incidenza di fondo del cancro al seno è diversa nei vari paesi dell'UE, il numero di casi supplementari di cancro al seno cambierà proporzionalmente.			

Studi WHI statunitensi – rischio supplementare di cancro al seno dopo 5 anni d'uso

Fascia di età (anni)	Incidenza ogni 1000 donne nel braccio trattato con placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto di rischio e IC al 95%	Casi supplementari ogni 1000 pazienti trattate con TOS nell'arco di 5 anni (IC al 95%)
CEE a base di soli estrogeni			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*3
CEE+MPA estrogeni e progestinici‡			
50-79	14	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡Quando l'analisi è stata ristretta alle donne che non hanno usato la TOS prima dello studio, non è stato evidenziato alcun rischio aumentato durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni, il rischio è stato maggiore rispetto alle donne che non avevano fatto uso di una TOS.

2 *Preso dai tassi d'incidenza al basale nei paesi sviluppati

3 *Studio WHI nelle donne senza utero, che non ha dimostrato un aumento del rischio di cancro al seno

Rischio di cancro all'endometrio

Donne in postmenopausa con utero

Il rischio di cancro endometriale è di circa 5 casi ogni 1000 donne con utero che non usano una TOS.

Nelle donne con utero, l'uso di una TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato perché aumenta il rischio di cancro all'endometrio (vedere paragrafo 4.4).

A seconda della durata del trattamento e della dose di estrogeno utilizzata tra le donne che usano il solo estrogeno, il rischio di cancro endometriale negli studi epidemiologici è andato da 5 a 55 casi supplementari diagnosticati ogni 1000 donne tra 50 e 65 anni di età.

L'aggiunta di un progestinico alla terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire questo rischio aumentato. Nella sperimentazione Million Women Study, l'uso della TOS combinata (sequenziale o continua) per cinque anni non ha aumentato il rischio di cancro all'endometrio (RR di 1,0 (0,8-1,2)).

Cancro dell'ovaio

L'uso di una TOS a base di soli estrogeni e o di estro-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 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 tromboembolia venosa

La TOS è associata a un rischio relativo aumentato da 1,3 a 3 volte di sviluppare una tromboembolia venosa (TEV), vale a dire una trombosi venosa profonda o un'embolia polmonare. Il verificarsi di un simile evento è più probabile nel primo anno d'uso della TOS (vedere paragrafo 4.4). I risultati degli studi WHI sono presentati di seguito:

Studi WHI – Rischio supplementare di TEV in caso d'uso per 5 anni

Fascia di età (anni)	Incidenza ogni 1000 donne nel braccio trattato con il placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto di rischio e IC al 95%	Casi supplementari ogni 1000 pazienti trattate con TOS
Terapia orale a base di soli estrogeni*4			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Terapia orale combinata estroprogestinica			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

Rischio di coronaropatie

Il rischio di coronaropatia è leggermente aumentato nelle pazienti di età superiore ai 60 anni trattate con una TOS combinata estroprogestinica (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

- L'uso della terapia a base di soli estrogeni e della terapia estroprogestinica è associato a un aumento di 1,5 volte del rischio relativo di ictus ischemico. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'uso della TOS.
- Il rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata d'uso, ma poiché il rischio al basale dipende molto dall'età, il rischio generale di ictus nelle donne che assumono una TOS aumenta con l'età; vedere paragrafo 4.4.

Studi WHI combinati – Rischio supplementare di ictus ischemico*5 in caso d'uso per 5 anni

Fascia di età (anni)	Incidenza ogni 1000 donne nel braccio trattato con il placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto di rischio e IC al 95%	Casi supplementari ogni 1000 pazienti trattate con TOS per oltre 5 anni
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

4 *Studio nelle donne senza utero

5*Non è stata eseguita alcuna differenziazione tra ictus ischemico ed emorragico.

Sono state segnalate altre reazioni avverse associate al trattamento estroprogestinico:

- colecistopatia;
- alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare;
- probabile demenza al di sopra dei 65 anni (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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Con questo metodo di somministrazione il sovradosaggio è improbabile. I segni di sovradosaggio sono, generalmente, tensione mammaria, gonfiore pelvico/addominale, ansia, irritabilità, nausea e vomito. Se questi sintomi dovessero verificarsi, si devono rimuovere i cerotti transdermici.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica:

Estro-progestinici, associazioni, levonorgestrel ed estrogeno

Codice ATC: G03F A11

Femity contiene una associazione combinata continua estro-progestinica per uso continuo, che associa estradiolo emiidrato e levonorgestrel.

- Estradiolo: il principio attivo, 17 β -estradiolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Nelle donne in menopausa sostituisce la perdita di produzione dell'estrogeno e allevia i sintomi menopausali.
- Levonorgestrel: Poiché gli estrogeni favoriscono la crescita dell'endometrio, l'utilizzo dei soli estrogeni aumenta il rischio d'iperplasia endometriale e cancro. Nelle donne non isterectomizzate, l'aggiunta di levonorgestrel riduce di molto il rischio d'iperplasia endometriale, indotto dagli estrogeni.

Informazioni sulla sperimentazione clinica

Attenuazione dei sintomi da carenza di estrogeni e caratteristiche del sanguinamento:

- Durante la terapia con Femity, l'attenuazione dei sintomi menopausali è stata raggiunta nel corso delle prime settimane di trattamento.
- Femity è una TOS combinata continua prescritta con l'intento d'evitare la regolare emorragia da sospensione, associata alla TOS ciclica o sequenziale.

Durante i 10-12 mesi di trattamento è stata riscontrata amenorrea nel 59-68% delle donne. Durante i primi tre mesi di trattamento sono comparsi emorragie irregolari e/o spotting nel 28-39% delle donne e la percentuale è stata del 37% nei 10 -12 mesi di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Con la somministrazione transdermica non c'è alcun effetto di primo passaggio epatico come osservato con quella orale; l'estradiolo entra in circolo in forma inalterata e in quantità fisiologiche. Le concentrazioni terapeutiche di estradiolo sono paragonabili a quelle osservate nella fase follicolare.

Dopo applicazione continua di Femity, la massima concentrazione di estradiolo nel plasma (C_{max}) raggiunge gli 82 pg/ml e la concentrazione media (C_m) è di circa 34 pg/ml. Alla fine di un periodo di 7 giorni d'applicazione, la concentrazione plasmatica minima (C_{min}) è 27 pg/ml. Dopo la rimozione del cerotto transdermico, le concentrazioni d'estradiolo ritornano ai valori basali entro 12-24 ore.

La massima concentrazione di levonorgestrel nel plasma si raggiunge dopo 3-4 giorni e la C_{max} è, approssimativamente, di 113 pg/ml allo steady state. La concentrazione media di levonorgestrel nel plasma durante un periodo di 7 giorni è, all'incirca, di 88 pg/ml e quella minima (C_{min}) raggiunge i 72 pg/ml.

Dopo assorbimento percutaneo, il levonorgestrel si lega alle proteine plasmatiche, cioè all'albumina (50%) e alla globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG) (47,5%). L'affinità alla SHBG è maggiore rispetto a quella degli altri progestinici comunemente usati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali da esperimento l'estradiolo ha manifestato un'attività embriotale già a dosi relativamente basse; sono state osservate malformazioni del tratto urogenitale e femminilizzazione dei feti maschi. Il levonorgestrel ha manifestato un effetto embriotale negli animali da esperimento e, a dosi elevate, un effetto virilizzante sui feti femmina.

A causa delle notevoli differenze tra le diverse specie animali e tra questi e l'uomo, i risultati preclinici sono di limitato valore predittivo per il trattamento estrogeno nell'uomo.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Strato esterno: Foglio di polietilene tereftalato (PET).

Matrice adesiva: Copolimero stirene-isoprene-stirene, esteri gliceridi di resine completamente idrogenate.

Film protettivo: Foglio di polietilene tereftalato (PET) siliconizzato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina (Carta/PE/alluminio/copolimero di etilene). Scatola con 4 o 12 bustine.

6.6 Istruzioni per l'uso

Vedi sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RATIOPHARM ITALIA S.R.L. - Viale Monza 270 - 20128 Milano

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

4 bustine AIC n. 036489019

12 bustine AIC n. 036489021

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO D'AUTORIZZAZIONE

14/03/2005

27/02/2012

10 DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco