

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Estraderm MX 25 mcg/die cerotto transdermico
Estraderm MX 50 mcg/die cerotto transdermico
Estraderm MX 100 mcg/die cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Estraderm MX 25 mcg/die cerotto transdermico

Un cerotto transdermico che libera 25 mcg di estradiolo nelle 24 ore contiene:

estradiolo emiidrato 0,75 mg

Estraderm MX 50 mcg/die cerotto transdermico

Un cerotto transdermico che libera 50 mcg di estradiolo nelle 24 ore contiene:

estradiolo emiidrato 1,5 mg

Estraderm MX 100 mcg/die cerotto transdermico

Un cerotto transdermico che libera 100 mcg di estradiolo nelle 24 ore contiene:

estradiolo emiidrato 3 mg

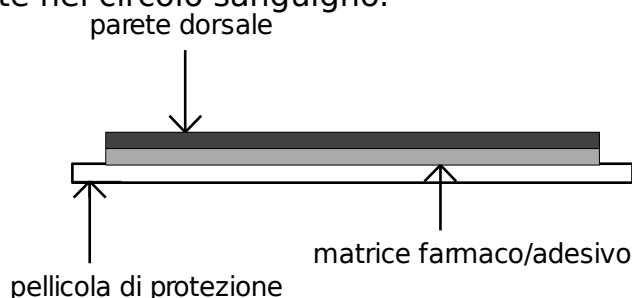
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotti transdermici per applicazione su di un'area di cute integra. Estraderm MX è un cerotto sottile, piatto, multistrato, trasparente, di forma quadrata con gli angoli arrotondati, incollato su di una pellicola di protezione di dimensioni leggermente superiori.

La matrice, composta da farmaco e adesivo, viene laminata su di una pellicola di copertura in poliesteri (parete dorsale) e va direttamente a contatto con la pelle.

La sostanza attiva penetra attraverso la pelle dalla matrice adesiva e passa direttamente nel circolo sanguigno.



| ESTRADERM | | |
|-----------|-------|--------|
| MX 25 | MX 50 | MX 100 |

| | | | |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| Cessione nominale di estradiolo | 25 mcg/die | 50 mcg/die | 100 mcg/die |
| Contenuto di estradiolo (come emiidrato) | 0,75 mg | 1,5 mg | 3 mg |
| Area di rilascio del farmaco | 11 cm ² | 22 cm ² | 44 cm ² |
| Impressioni (sulla parete dorsale) | CG GRG | CG GSG | CG GTG |

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) dei sintomi derivanti da deficienza estrogenica in donne in postmenopausa (almeno 6 mesi dalle ultime mestruazioni).

Terapia di seconda scelta per la 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).

L'esperienza in donne al di sopra dei 65 anni di età è limitata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nelle donne con utero intatto gli estrogeni devono essere sempre associati ad un trattamento sequenziale con progestinici. A meno che non vi sia una diagnosi precedente di endometriosi, non si raccomanda di somministrare un progestinico in donne isterectomizzate.

Posologia

Adulti e popolazione anziana

Per tutte le indicazioni terapeutiche si deve utilizzare la dose minima efficace.

La terapia ormonale sostitutiva (TOS), con il solo estrogeno o con l'estrogeno combinato con il progestinico deve essere continuata solo fino a quando i benefici siano superiori ai rischi.

Estraderm MX viene applicato due volte alla settimana, ciò significa che deve essere cambiato ogni 3-4 giorni.

Il trattamento deve essere iniziato con la dose più bassa possibile. Se la dose selezionata non è in grado di eliminare i segni ed i sintomi da carenza estrogenica, deve essere somministrata una dose superiore. Tensione mammaria, sanguinamenti vaginali, ritenzione di liquidi o gonfiore (se persistono per più di 6 settimane) sono di solito segnali che la dose è troppo alta e deve essere ridotta.

I dati epidemiologici suggeriscono che la terapia estrogena somministrata per almeno 5 anni all'insorgenza della menopausa riduce le fratture dell'anca e di Colles di circa il 50% e le fratture vertebrali fino al 90%.

Regime terapeutico

Estraderm MX viene somministrato in modo sequenziale (applicazione ininterrotta 2 volte la settimana) o ciclico. Trattamento ciclico: l'estrogeno è somministrato ciclicamente, con un periodo di trattamento di 21 giorni seguiti da una sospensione di 7 giorni. In donne con utero intatto Estraderm MX dovrebbe essere impiegato in associazione a progestinici, secondo il seguente schema.

Nel caso di somministrazione sequenziale di estradiolo mediante Estraderm MX, si consiglia la prescrizione di un progestinico (ad esempio medrossiprogesterone acetato (MAP) 10 mg, noretisterone 5 mg, noretisterone acetato 15 mg o diidrogesterone 20 mg, al giorno) per 10,14 giorni (preferibilmente 12) durante ogni ciclo di 28 giorni.

In caso di somministrazione ciclica di estradiolo il progestinico verrà somministrato negli ultimi 12 giorni di ogni periodo di 3 settimane di trattamento, di modo che durante la 4^a settimana di ogni ciclo non venga somministrato nessun ormone. In entrambi i casi alla fine di ogni ciclo di 12 giorni di terapia con progestinici, si ha generalmente sanguinamento vaginale da sospensione.

A meno che non vi sia una precedente diagnosi di endometriosi, l'aggiunta di un progestinico non è raccomandata in donne senza utero.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza epatica e/o renale

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con insufficienza renale ed epatica.

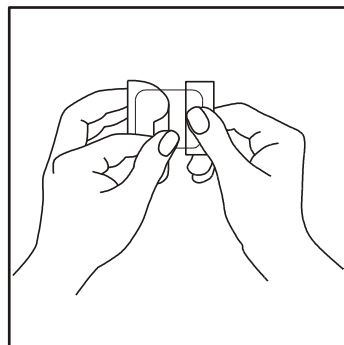
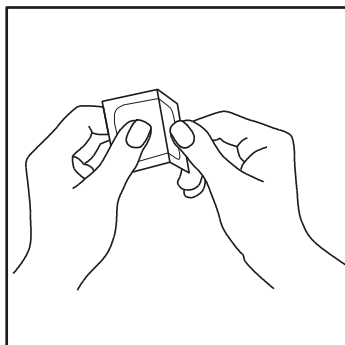
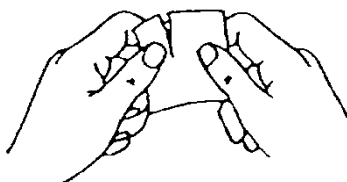
Tutte le preparazioni contenenti estrogeni sono controindicate in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3)

Popolazione pediatrica

Extraderm MX non è indicato nell'uso pediatrico.

Modo di somministrazione

Il cerotto deve essere applicato su una zona della cute pulita asciutta e intatta, immediatamente dopo la rimozione della pellicola di rivestimento (vedere figure di seguito).



La sede selezionata deve essere una in cui, durante il movimento del corpo, si formano solo piccole pieghe della pelle, per esempio glutei, fianchi o addome e che non è esposta a luce solare diretta come ad esempio quelle aree normalmente coperte dagli abiti.

La superficie cutanea selezionata non deve essere unta di olio o di crema, né presentare arrossamenti o irritazioni.

Estraderm MX non va mai applicato sul seno o in prossimità dello stesso.

Non applicare il cerotto transdermico per due volte consecutive sulla stessa zona della pelle.

Se una donna ha dimenticato di applicare un cerotto, deve applicare un nuovo cerotto al più presto. Il cerotto successivo deve essere applicato secondo lo schema di trattamento originario. La mancata assunzione di una o più dosi può aumentare la probabilità di ricomparsa dei sintomi o che si verifichino sanguinamento da rottura e spotting.

4.3 Controindicazioni

Estraderm MX non deve essere utilizzato in donne nelle seguenti condizioni:

- 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 in atto o pregresso (es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- disturbi trombofilici noti (es.: deficit di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4);
- malattia tromboembolica arteriosa attiva o recente (es. angina pectoris, infarto miocardico);
- insufficienza epatica grave;
- epatopatia acuta o storia di epatopatia finché gli esami di funzionalità epatica non siano tornati nella norma;
- ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- porfiria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per il trattamento dei sintomi della postmenopausa, la TOS deve iniziare solo in presenza di sintomi che influiscono negativamente sulla qualità della vita. In tutti i casi, dev'essere eseguita almeno annualmente un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici, e la TOS deve essere continuata solo fino a quando i benefici superano i rischi.

L'evidenza riguardante i rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa prematura e limitata. A causa del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, tuttavia, il bilancio rischio-beneficio per

queste donne può essere più favorevole che per le donne di età più avanzata.

Esame medico e controlli successivi

Prima di iniziare o riprendere una TOS, devono essere eseguite da parte del medico un'anamnesi familiare e personale complete. Devono inoltre essere eseguite una visita generale e ginecologica (incluso l'esame di pelvi e seno), guidate dalla storia clinica e dalle controindicazioni ed avvertenze per l'uso. Durante il trattamento sono raccomandati controlli clinici periodici di natura e frequenza adeguate al singolo caso. Le donne dovrebbero essere consigliate di riferire al proprio medico ogni cambiamento nel loro seno (vedere "Cancro dell'ovaio" di seguito). Indagini cliniche, incluso l'utilizzo di strumenti di imaging appropriati, ad es. la mammografia, devono essere eseguite in linea con i protocolli clinici correntemente accettati e le necessità cliniche del singolo caso.

Condizioni che richiedono un particolare controllo

Nel caso una delle seguenti condizioni sia presente, o sia stata presente in passato, e/o sia stata aggravata dalla gravidanza o da un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere seguita strettamente. Si tenga in considerazione che queste condizioni possono ripresentarsi od aggravarsi durante il trattamento con Estraderm MX, in particolare:

- leiomioma (fibroidi uterini) o endometriosi,
- fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito),
- fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti (es. eredità 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 bronchiale,
- otosclerosi.

Ragioni per un'immediata sospensione del trattamento

Il trattamento deve essere immediatamente sospeso nel caso si manifesti una controindicazione e nei seguenti casi:

- ittero o alterazioni della funzione epatica,
- aumento significativo della pressione arteriosa,
- nuovo attacco di cefalea tipo emicrania,
- gravidanza.

Osteoporosi

Prima di iniziare una TOS per la prevenzione dell'osteoporosi deve essere dedicata particolare considerazione ai benefici verso i rischi individuali. Se i rischi superano i benefici devono essere prese in considerazione terapie alternative. Si raccomanda una rivalutazione periodica del proseguimento del trattamento.

Iperplasia endometriale e carcinoma endometriale

Nelle donne con utero intatto, il rischio d'iperplasia e di carcinoma endometriale aumenta in seguito alla somministrazione di estrogeni da soli per lunghi periodi. L'aumento del rischio per carcinoma endometriale riportato per le utilizzatrici di estrogeno è variabile tra 2 e 12 volte rispetto alle non utilizzatrici e dipende dalla durata del trattamento e dalla dose di estrogeno (vedere paragrafo 4.8). Dopo aver interrotto il trattamento, il rischio può rimanere elevato per almeno 10 anni.

L'aggiunta ciclica di un progestinico al ciclo di estrogeni per almeno 12 giorni/mese rispetto ad un ciclo di 28 giorni o l'uso combinato continuo di una terapia estroprogestinica in donne non isterectomizzate previene l'eccessivo rischio associato con la TOS a base di solo estrogeno.

In caso di assunzione orale di dosaggi di estradiolo superiori a 2 mg, di estrogeni equini coniugati superiori a 0,625 mg e cerotti con dosaggio superiore a 50 µg/giorno, non è stata dimostrata la sicurezza dei progestinici aggiuntivi sull'endometrio.

Sanguinamenti da rottura e spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se sanguinamenti da rottura o spotting si verifica dopo un certo periodo di tempo dall'inizio del trattamento, oppure continua dopo la sospensione del trattamento, deve essere accertata la causa, anche mediante biopsia, per escludere un tumore maligno dell'endometrio.

Una stimolazione estrogenica non bilanciata può portare alla trasformazione premaligna o maligna di foci residui di endometriosi. Perciò, l'aggiunta di progestinici alla TOS con estrogeni è raccomandata nelle donne sottoposte ad isterectomia per endometriosi, specialmente in caso di endometriosi residua.

Cancro della mammella

I dati in generale dimostrano un aumento del rischio di cancro della mammella in donne che seguono una TOS combinata di estro-progestinici o a base di solo estrogeno, dipendente dalla durata di assunzione della TOS.

In una metanalisi di 51 studi epidemiologici condotti tra gli anni 70 ed i primi anni 90, l'incidenza totale di tumore alla mammella in non utilizzatrici di TOS tra 50 e 70 anni è circa 45 su 1000 donne. Il numero totale di casi in eccesso di tumore al seno diagnosticati su 1000 donne che iniziavano ad utilizzare la TOS tra i 50 e i 70 anni e la utilizzavano per 5, 10 o 15 anni è stimato rispettivamente in 2, 6 e 12.

Il numero di casi addizionali di tumore al seno è a grandi linee simile in donne che iniziano la TOS tra i 45 ed i 65 anni, indipendentemente dalla loro età al momento dell'inizio del trattamento.

Terapia combinata estrogeno-progestinica

La sperimentazione randomizzata controllata con placebo, lo studio Women's Health Initiative (WHI), e una metanalisi di studi epidemiologici prospettici concordano nel riscontrare un aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne che assumono estro-progestinici combinati per la TOS, il quale diventa evidente dopo circa una media di 3 (1-4) anni (vedere paragrafo 4.8).

Terapia a base di soli estrogeni

Lo studio WHI non ha riscontrato aumento del rischio di tumore al seno in donne isterectomizzate utilizzatrici di TOS con solo estrogeno. Gli studi osservazionali hanno segnalato principalmente un leggero aumento nel rischio di diagnosi di cancro della mammella, che è inferiore rispetto a quello riscontrato nelle donne che assumono associazioni di estrogeno-progestinico (vedere paragrafo 4.8).

I risultati derivanti da un'ampia metanalisi hanno dimostrato che, dopo l'interruzione del trattamento, il rischio aggiuntivo diminuirà con il tempo, e il tempo necessario per tornare al basale dipende dalla durata del precedente utilizzo della TOS. Qualora la TOS fosse stata assunta per un periodo superiore a 5 anni, il rischio può persistere per 10 anni o più a lungo.

L'aumento del rischio viene riscontrato principalmente nelle donne di costituzione corporea magra o normale. Sebbene le donne obese siano a maggior rischio di sviluppare un cancro della mammella, la TOS non aumenta ulteriormente questo rischio.

La TOS, in particolare il trattamento estrogeno-progestinico combinato, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che può influire negativamente sulla rilevazione radiologica del cancro della mammella.

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, 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 con un rischio superiore di 1,3-3 volte nello sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), cioè trombosi venosa profonda od embolia polmonare. Alcuni studi randomizzati controllati (WHI con estrogeni singoli, WHI con TOS combinate e HERS) ed epidemiologici hanno evidenziato, in donne sottoposte a TOS, un aumento del rischio di 2-3 volte rispetto alle donne non utilizzatrici di TOS. In quest'ultime si stima che il numero di casi di TEV che si verificheranno in un periodo di 5 anni sia di circa 3 per 1000 donne di età compresa tra 50 e 59 anni, e di 8 per 1000 donne di età compresa tra 60 e 69 anni. Si stima che in donne

sane che facciano uso di TOS per 5 anni, il numero di casi addizionali di tromboembolismo venoso sia di 2-6 casi per 1000 donne di età 50-59 anni e di 5-15 casi per 1000 donne di età 60-69 anni. Il verificarsi di tali eventi è più probabile nel primo anno di TOS che negli anni successivi (vedere paragrafo 4.8).

Le pazienti con un'anamnesi di tromboembolismo venoso o con stati trombofilici noti sono a maggior rischio di TEV e la TOS può aggiungersi a questo rischio. La TOS è quindi controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Fattori di rischio generalmente riconosciuti per il TEV includono l'utilizzo di estrogeni, l'età avanzata, l'alta chirurgia, l'immobilizzazione prolungata, l'obesità (BMI > 30 kg/m²), il periodo di gravidanza/postpartum, il lupus eritematoso sistemico (LES), e il cancro. Non c'è parere in merito al possibile ruolo delle vene varicose nel TEV.

Come in tutti i pazienti postoperati, devono essere considerate delle misure profilattiche al fine di prevenire il TEV successivamente a interventi chirurgici. Se è necessario che a un intervento di chirurgia elettiva segua l'immobilizzazione prolungata, si raccomanda di sospendere temporaneamente la TOS per un periodo da 4 a 6 settimane prima dell'intervento. Non ricominciare il trattamento finché la donna non ha recuperato la completa mobilità.

Nelle donne senza alcuna storia personale di TEV, ma con una parentela di primo grado avente una storia di trombosi in giovane età, lo screening può essere proposto dopo attenta consulenza riguardante le sue limitazioni (solo una parte di difetti trombofilici viene identificata tramite lo screening).

Se viene identificato un difetto trombofilico che si evidenzia con la trombosi tra i membri della famiglia o se l'alterazione è 'grave' (ad es. mancanze di antitrombina, proteina S o proteina C o una combinazione di alterazioni) la TOS è controindicata.

Le donne già trattate con terapia anticoagulante cronica richiedono attenta considerazione del rischio-beneficio dell'uso della TOS.

Se si sviluppa TEV dopo l'inizio della terapia, il trattamento dovrebbe essere sospeso. Le pazienti dovrebbero essere avvertite di mettersi in contatto col proprio medico immediatamente in caso di sintomi potenzialmente dovuti a tromboembolismo venoso (es. arto inferiore gonfio e dolente, improvviso dolore toracico, dispnea).

Patologia cardiovascolare

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) non deve essere usata per prevenire malattie cardiovascolari.

Gli studi randomizzati controllati non evidenziano alcun beneficio cardiovascolare con l'uso di estrogeni coniugati combinati con medrossiprogesterone acetato (MPA). Studi clinici di grandi dimensioni mostrano un possibile aumento del rischio di morbilità cardiovascolare nel primo anno di terapia e nessun beneficio successivamente. Per altri tipi di

TOS non ci sono ancora studi randomizzati controllati riguardanti l'eventuale beneficio su morbilità e mortalità cardiovascolare. È pertanto da accertare se questi dati si possano estendere anche a TOS con altri prodotti.

Malattia coronarica (CAD)

Dagli studi controllati randomizzati non c'è evidenza di protezione nei confronti dell'infarto miocardico in donne con o senza CAD che hanno ricevuto una TOS combinata estroprogestinica o una TOS di solo estrogeno.

Terapia estrogeno-progestinica combinata

Il rischio relativo di CAD durante l'uso di TOS combinata estroprogestinica è leggermente superiore. Poiché il rischio assoluto basale di CAD è fortemente dipendente dall'età, il numero di casi extra di CAD dovuti all'uso di estrogeno+progestinico è molto basso in donne sane prossime alla menopausa, ma può aumentare con l'avanzare dell'età.

Terapia di soli estrogeni

Dati controllati randomizzati non hanno riscontrato aumento di rischio di CAD in donne isterectomizzate utilizzatrici di TOS con solo estrogeno.

Ictus

La terapia combinata estrogeno-progestinica e quella a base di soli estrogeni sono associate ad un aumento del rischio di ictus ischemico fino a 1.5 volte. Il rischio relativo non cambia con l'età o col tempo dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio di ictus in condizioni basali dipende fortemente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che utilizzano la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni anafilattiche/anafilattoidi gravi e angioedema

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati casi di reazioni anafilattiche/anafilattoidi che si sono sviluppate in tempi diversi nel corso del trattamento con Estraderm e che hanno richiesto un intervento medico di emergenza. È stato notato il coinvolgimento della pelle (orticaria, prurito, gonfiore del viso, gola, labbra, lingua, pelle e edema periorbitale) e del tratto respiratorio (compromissione respiratoria) oppure del tratto gastrointestinale (dolore addominale, vomito).

Durante l'esperienza postmarketing nell'utilizzo di Estraderm è comparso angioedema che ha richiesto l'intervento medico e che ha coinvolto occhio/palpebra, volto, laringe, faringe, lingua ed estremità (mani, gambe, caviglie e dita) con o senza orticaria. Se l'angioedema coinvolge la lingua, la glottide o la laringe, può sopravvenire ostruzione delle vie aeree. I pazienti che sviluppano angioedema dopo trattamento con Estraderm non devono più ricevere Estraderm.

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

Demenza

In uno studio ancillare randomizzato, controllato vs placebo del WHI, il Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), le donne con età pari o superiore a 65 anni (età media 71) trattate con CEE orali e MPA per un follow-up medio di 4 anni hanno evidenziato un aumento del rischio di sviluppare probabile demenza di 2 volte. L'eccesso di rischio assoluto di probabile demenza era di 23 casi supplementari per 10.000 persone-anno (45 verso 22) nelle donne trattate con CEE/MPA e il rischio relativo era 2,05.

In uno studio ancillare randomizzato, controllato con solo estrogeno vs placebo del WHI, il Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), l'eccesso di rischio assoluto di probabile demenza dopo un follow-up medio di 5,2 anni era di 12 casi supplementari per 10.000 persone-anno (37 verso 25) in donne trattate con CEE e il rischio relativo era 1,49, dato che non raggiungeva significatività statistica ($p = 0,18$) rispetto al placebo.

Poiché solo donne con età da 65 a 79 anni erano incluse in entrambi questi sottostudi non è noto se questi risultati si applicano anche a donne in menopausa di più giovane età.

Per i prodotti transdermici a base di estrogeni da soli o combinati con progestinici, ampi studi clinici randomizzati non hanno attualmente valutato il rischio associato di TOS e probabile demenza. Non esistono pertanto dati a supporto delle conclusioni che la frequenza di probabile demenza sia diversa con Estraderm MX.

Altre condizioni

Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica, e pertanto pazienti con disfunzione renale o cardiaca devono essere accuratamente valutati. Pazienti con insufficienza renale terminale devono essere strettamente osservate poiché i livelli circolanti di principio attivo si prevedono aumentati.

Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere monitorate strettamente durante terapia estrogenica o TOS poiché in questa condizione sono stati riportati casi di importanti aumenti dei trigliceridi plasmatici e conseguente pancreatite a seguito di terapia estrogenica.

Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema ereditario o acquisito.

Gli estrogeni aumentano i livelli di TBG, la globulina legante l'ormone tiroideo, con conseguente aumento dei livelli di ormone tiroideo totale circolante misurato dalla proteina legante lo iodio (PBI), dai livelli di T4 (metodo su colonna o RIA) o T3 (metodo RIA). La captazione su resina di T3 è ridotta, a riflettere l'aumento di TBG. Le frazioni libere di T3 e T4 non sono modificate. 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 frazioni ormonali libere o biologicamente attive sono immutate. Altre proteine plasmatiche

possono essere aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa I antitripsina, ceruloplasmina).

Come in tutti i casi di somministrazione topica di un farmaco possono verificarsi sensibilizzazioni da contatto. Sebbene ciò sia estremamente raro con Estraderm MX, le donne che sviluppano sensibilità da contatto ad uno dei componenti del cerotto dovrebbero essere allertate che si possono sviluppare reazioni di ipersensibilità gravi con la continua esposizione all'agente causale.

Sebbene le osservazioni condotte fino ad ora suggeriscano che gli estrogeni, inclusi quelli somministrati per via transdermica, non influenzino il metabolismo dei carboidrati, le donne diabetiche debbono essere attentamente monitorate all'inizio della terapia fino a quando non saranno acquisiti ulteriori dati.

Al fine di assicurare che i livelli dell'ormone tiroideo rimangano entro un range accettabile, in pazienti che necessitano di terapia sostitutiva dell'ormone tiroideo e che assumono anche estrogeni, l'attività tiroidea deve essere monitorata regolarmente.

L'uso della TOS non migliora la funzione cognitiva. C'è una certa evidenza di aumento del rischio di probabile demenza nelle donne che iniziano ad utilizzare la TOS combinata continua o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni.

Innalzamenti delle ALT

Durante le sperimentazioni cliniche con pazienti trattati per infezione da virus dell'epatite C (HCV) con regime di associazione ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con e senza dasabuvir, gli innalzamenti delle ALT maggiori di 5 volte il limite superiore della norma (ULN) erano notevolmente più frequenti in donne che facevano uso di medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati. In aggiunta, anche in pazienti trattati con glecaprevir/pibrentasvir, gli innalzamenti delle ALT si osservavano in donne che usavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati. Donne che usavano medicinali contenenti estrogeni diversi dall'etinilestradiolo, come l'estradiolo, avevano un tasso di innalzamento delle ALT simile a quelle che non assumevano estrogeni; tuttavia, dato che il numero di donne che assumeva questi altri estrogeni è limitato, si deve prestare cautela nella co-somministrazione della combinazione del regime ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir e anche del regime glecaprevir/pibrentasvir. Vedere paragrafo 4.5.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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 il citocromo P450, come gli

anticonvulsivanti (es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina), e gli antifettivi (rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

L'estradiolo è metabolizzato prevalentemente dal CYP3A4; l'uso concomitante di inibitori del CYP3A4 come ketoconazolo, eritromicina o ritonavir potrebbe, quindi, portare ad un aumento del 50% all'esposizione dell'estradiolo.

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

Preparati a base di erbe contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono indurre il metabolismo di estrogeni (e progestinici).

Con la somministrazione transdermica di TOS, l'effetto di primo passaggio nel fegato viene evitato e, quindi, gli estrogeni della TOS somministrati per via transdermica risentono meno dell'azione degli induttori enzimatici rispetto agli ormoni orali.

Dal punto di vista clinico, un aumentato metabolismo di estrogeni e progestinici può determinare effetti clinici ridotti e variazioni nel profilo dei sanguinamenti uterini.

Alcuni test di laboratorio, quali quelli sulla tolleranza glicemica o della funzione tiroidea, possono essere influenzati dalla terapia con estrogeni.

Interazioni farmacodinamiche

Durante le sperimentazioni cliniche con regime di associazione HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con e senza dasabuvir, gli innalzamenti delle ALT maggiori di 5 volte il limite superiore della norma (ULN) erano notevolmente più frequenti nelle donne che facevano uso di medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati. Le donne che usavano medicinali contenenti estrogeni diversi dall'etinilestradiolo, come l'estradiolo, avevano un tasso di innalzamento delle ALT simile a quelle che non assumevano estrogeni; tuttavia, dato che il numero di donne che assumeva questi altri estrogeni è limitato, si deve prestare cautela nella co-somministrazione della combinazione del regime ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir e anche del regime glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.4).

Con la somministrazione transdermica, non vi è effetto di primo passaggio a livello epatico e pertanto gli estrogeni (e i progestinici) TOS applicati per via transdermica potrebbero essere meno influenzati dagli induttori enzimatici rispetto agli ormoni somministrati per via orale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Estraderm MX non è indicato in gravidanza. In caso di gravidanza durante il trattamento con Estraderm MX, il trattamento deve essere interrotto

immediatamente. I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici disponibili indicano che l'esposizione accidentale del feto agli estrogeni non determina effetti teratogeni o fetotossici.

Allattamento

Estraderm MX non è indicato durante l'allattamento.

Fertilità

Non applicabile

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

Nessuno noto.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse da fonti multiple, studi clinici inclusi (Tabella 1), e dall'esperienza post-marketing sono listate secondo il sistema di organo/classe MedDRA. All'interno di ciascun organo/classe, gli effetti indesiderati sono ordinati per frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Inoltre, la frequenza di ogni effetto indesiderato viene anche riportata secondo la seguente convenzione (CIOMS III): molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) incluse segnalazioni isolate e non note.

Tabella 1

| | |
|--|--|
| Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) | |
| Non comune | Cancro al seno |
| Disturbi del sistema immunitario | |
| Molto raro | Reazione anafilattoide (5) |
| Non nota* | Ipersensibilità (incl. Reazione anafilattica ed angioedema). |
| Disturbi psichiatrici | |
| Non nota* | Depressione, nervosismo, labilità affettiva, disturbi della libido |
| Patologie del sistema nervoso | |
| Comune | Mal di testa |
| Raro | Capogiri |
| Non nota* | Emicrania |
| Patologie cardiache | |
| Molto raro | Embolismo, ipertensione, vene varicose (inclusa esacerbazione) |
| Patologie gastrointestinali | |
| Comune | Nausea, dolore addominale, distensione addominale |
| Molto raro | Test di funzionalità epatica alterati, ittero colestatico |
| Non nota* | Colelitiasi, vomito, diarrea, disturbi |

| | |
|---|--|
| | della cistifellea |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| Molto raro | Dermatite da contatto, alterazioni della pigmentazione, prurito generalizzato, esantema generalizzato |
| Non nota* | Alopecia, cloasma, orticaria |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | |
| Raro | Dolore delle estremità (dolore agli arti) (4) |
| Non nota* | Mal di schiena |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | |
| Molto comune | Disturbi del seno (1), sanguinamento irregolare (2,3) |
| Non nota* | Iperplasia endometriale, leiomioma uterino, dolore toracico, tensione mammaria, dismenorrea, malattia fibrocistica del seno, ingrossamento del seno, secrezione mammaria |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| Molto comune | Reazioni al sito di applicazione** |
| Raro | Edema, aumento o diminuzione di peso |

* Riportati durante l'esperienza post marketing

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

- (1 Sintomo da effetto dell'estrogeno, sintomo di iperdosaggio)
- (2 Solitamente sintomo di iperdosaggio da estrogeno)
- (3 Se l'estrogeno viene adeguatamente associato ad un progestinico si)
manifestano regolari sanguinamenti da interruzione, come avviene nel normale ciclo mestruale. Come tutte le terapie estrogeniche, la terapia con estrogeni per via transdermica può indurre iperplasia dell'endometrio, a meno che la terapia estrogenica non sia controbilanciata dalla somministrazione di adeguate dosi di un progestinico.
- (4 Non correlato a malattie tromboemboliche e generalmente)
transitorio, della durata di 3-6 settimane. Se i sintomi persistono, si dovrebbe ridurre la dose di estrogeno
- (5 Alcune donne avevano una pregressa storia di allergia o disturbi

) allergici

Rischio di cancro della mammella

- Un aumento del rischio fino a 2 volte di diagnosi di cancro della mammella viene riportato nelle donne che assumono la terapia estrogeno-progestinica combinata per oltre 5 anni.
- L'aumento di rischio in donne sottoposte ad una terapia a base di solo estrogeno è inferiore a quello osservato in donne che utilizzano combinazioni di estro-progestinici.
- Il livello di rischio dipende dalla durata dell'uso (vedere paragrafo 4.4).
- Vengono presentate le stime del rischio assoluto sulla base dei risultati del più ampio studio randomizzato controllato vs. placebo (studio WHI) e della più ampia metanalisi di studi prospettici epidemiologici.

La più ampia metanalisi di studi epidemiologici prospettici

Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea di 27 (kg/m²)

| Età all'inizio della TOS (anni) | Incidenza su 1000 non utilizzatrici di TOS in un periodo di 5 anni (50-54 anni)* | Rapporto di rischio | Casi aggiuntivi su 1000 utilizzatrici di TOS dopo 5 anni |
|---------------------------------|--|---------------------|--|
| TOS a base di solo estrogeno | | | |
| 50 | 13,3 | 1,2 | 2,7 |
| Estro-progestinici combinati | | | |
| 50 | 13,3 | 1,6 | 8,0 |

*Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)

Nota: poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.

Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 10 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)

| Età all'inizio della TOS (anni) | Incidenza su 1000 non utilizzatrici di TOS in un periodo di 10 anni (50-59 anni)* | Rapporto di rischio | Casi aggiuntivi su 1000 utilizzatrici di TOS dopo 10 anni |
|---------------------------------|---|---------------------|---|
| TOS a base di solo estrogeno | | | |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 7,1 |
| Estro-progestinici combinati | | | |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |

*Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)

Nota: poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.

Rischio di cancro dell'Endometrio

Donne in postmenopausa con utero

Il rischio di cancro endometriale è di circa 5 casi su ogni 1000 donne con utero che non assumono la TOS.

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

A seconda della durata dell'uso di soli estrogeni e della dose di estrogeni, l'aumento del rischio di cancro endometriale negli studi epidemiologici variava tra 5 e 55 casi aggiuntivi diagnosticati in ogni 1000 donne di età tra 50 e 65 anni.

L'aggiunta di un progestinico alla terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire tale aumento del rischio. Nel Million Women Study, l'uso per cinque anni della TOS combinata (sequenziale o continua) non ha aumentato il rischio di cancro endometriale (RR di 1.0 (0.8-1.2)).

Cancro dell'ovaio

L'uso di una TOS a base di soli estrogeni 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 tromboembolismo venoso

La TOS è associata a un aumento del rischio relativo pari a 1.3-3 volte di sviluppare il tromboembolismo venoso (TEV), ovvero trombosi venosa profonda o embolia polmonare. La manifestazione di un tale evento è più probabile nel primo anno di utilizzo della TOS (vedere paragrafo 4.4). Sono stati presentati i risultati degli studi WHI:

Studi WHI - Rischio aggiuntivo di TEV per più di 5 anni di utilizzo

| Intervallo di età (anni) | Incidenza per 1000 donne nel braccio del placebo nell'arco di 5 anni | Rapporto di rischio & 95%CI | Ulteriori casi per 1000 pazienti che hanno assunto la TOS |
|--------------------------|--|-----------------------------|---|
| | | | |

| | | | |
|--|---|----------------|-------------|
| Terapia a base di soli estrogeni per uso orale*4 | | | |
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6 -2,4) | 1 (-3 - 10) |
| Terapia orale estrogeno-progestinica combinata | | | |
| 50-59 | 4 | 2,3 (1,2-4,3) | 5 (1-13) |
| *4 Studio sulle donne senza utero | | | |

Rischio di malattia coronarica

- Il rischio di malattia coronarica aumenta leggermente nelle utilizzatrici della TOS combinata estrogeno-progestinica in età superiore a 60 anni (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

- L'uso della terapia a base di soli estrogeni ed estrogeno-progestinica è associata ad un aumento del rischio relativo di ictus ischemico fino a 1.5 volte. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'uso della TOS.
- Questo rischio relativo non dipende né dall'età né dalla durata d'impiego, ma poiché il rischio nelle condizioni basali è fortemente dipendente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che assumono la TOS aumenterà con l'età, vedere paragrafo 4.4.

Studi WHI combinati - Rischio aggiuntivo di ictus ischemico *5 per più di 5 anni di utilizzo

| Intervallo di età (anni) | Incidenza per 1000 donne nel braccio del placebo nell'arco di 5 anni | Rapporto di rischio & 95%CI | Ulteriori casi per 1000 pazienti che hanno assunto la TOS |
|--|--|-----------------------------|---|
| 50-59 | 8 | 1,3 (1,1-1,6) | 3 (1-5) |
| *5 non è stata fatta alcuna differenziazione tra l'ictus ischemico e l'ictus emorragico. | | | |

Altri effetti indesiderati sono stati riportati con l'uso di un trattamento estrogeno-progestinico

- neoplasie estrogeno-dipendenti benigne e maligne, es. carcinoma endometriale;
- tromboembolismo venoso - es. trombosi venosa profonda degli arti inferiori e pelvica, embolia polmonare - è più frequente tra donne che assumono una TOS rispetto a coloro che non lo fanno. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4.3 e 4.4;
- incidenti cerebrovascolari;
- infarto miocardico;
- colecistopatia,
- malattie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare,
- probabile demenza sopra i 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4),
- occhi secchi,
- modifiche 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

È improbabile un sovradosaggio di estradiolo somministrato per via transdermica. Se necessario si può comunque risolvere rapidamente rimuovendo il cerotto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: estrogeni naturali e semisintetici non associati.

Codice ATC: G03CA03

Il principio attivo 17- β -estradiolo sintetico è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Rimpiazza la perdita di produzione estrogenica nelle donne in menopausa ed allevia i sintomi menopausali. Gli estrogeni prevengono la perdita di tessuto osseo che segue la menopausa o l'ovariectomia.

Sollievo dei sintomi menopausali è stato ottenuto durante le prime settimane di trattamento.

Con l'applicazione transdermica di Estraderm MX si immettono direttamente in circolo quantità fisiologiche di estradiolo. Le concentrazioni di estradiolo si alzano a livelli simili a quelli della fase follicolare iniziale e si mantengono tali per tutto il periodo di applicazione (3-4 giorni). Di conseguenza cambia anche il rapporto estradiolo (E2)/estrone (E1) nel plasma, passando da un rapporto di 1:5 - 1:2 a circa 1:1, portandosi cioè su valori simili a quelli osservati prima della menopausa in donne con ovaie normalmente funzionanti. In sintesi, Estraderm MX garantisce una sostituzione fisiologica dell'estrogeno.

L'applicazione di Estraderm per 28 giorni non ha influenzato le concentrazioni o l'attività dei fattori della coagulazione fibrinopeptide A, fibrinogeno ad alto peso molecolare ed antitrombina III, né le concentrazioni del substrato di renina circolante o della globulina legante gli ormoni sessuali, la tirossina e il cortisolo.

È stato osservato inoltre che, dopo tre sole settimane di somministrazione di estradiolo per via transdermica, si ottiene una riduzione dose-dipendente dell'escrezione urinaria di calcio e idrossiprolina.

Prevenzione dell'osteoporosi

La deficienza estrogenica nella menopausa è associata con un aumento di ricambio osseo ed un declino della massa ossea. Pertanto, se possibile, il trattamento della prevenzione dell'osteoporosi dovrebbe iniziare al più

presto dopo l'insorgenza della menopausa nelle donne con aumentato rischio di fratture osteoporotiche.

L'effetto degli estrogeni sulla densità minerale ossea è dose-dipendente. La protezione sembra essere efficace per tutta la durata del trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Entro 8 ore dall'applicazione di Estraderm MX 50 mcg/die vengono raggiunte concentrazioni plasmatiche stazionarie di estradiolo, che si mantengono stabili per 4 giorni.

La concentrazione media di E2 per Estraderm MX 50 mcg/die allo stato stazionario è di 41 pg/ml in donne sane in postmenopausa; questo valore corrisponde ad un aumento medio di 37 pg/ml, rispetto al valore medio di base di 4 pg/ml (range 2,1-9,0 pg/ml).

Il rapporto E2/E1 aumenta da un valore di 0,3 in menopausa ad un valore di 1,3, che è simile al rapporto fisiologico di E2/E1 osservato prima della menopausa in donne con ovaie normalmente funzionanti.

Nel corso di continue applicazioni bisettimanali di Estraderm MX 50 mcg/die, ripetute per 12 in donne in menopausa, la concentrazione media sierica di estradiolo sale fino a 36 pg/ml sopra il livello di base alla fine della fase di trattamento, senza evidenziare un accumulo di E2.

Con Estraderm MX 25 mcg/die i livelli plasmatici misurati per E2 sono la metà di quelli osservati con Estraderm MX 50 mcg/die e con Estraderm MX 100 mcg/die sono leggermente superiori al doppio di quelli misurati con Estraderm MX 50 mcg/die.

Ventiquattro ore dopo la rimozione del cerotto la concentrazione sierica di estradiolo scende ai valori di base.

Distribuzione

Nel plasma, l'estradiolo si lega ampiamente alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) ed all'albumina.

Solo una frazione è libera e biologicamente attiva.

Metabolismo

L'estradiolo applicato per via transdermica viene metabolizzato nello stesso modo dell'ormone endogeno. L'estradiolo viene metabolizzato ad estrone, quindi poi - soprattutto nel fegato - a estriolo, epiestriolo ed estrogeni catecoli che sono quindi coniugati come solfati e glicuronati.

Le isoforme del citocromo 450, CYP1A2 e CYP3A4 catalizzano l'idrossilazione dell'estradiolo formando estriolo. L'estriolo negli esseri umani viene glicuronidato dall'UGT1A1 e UGT2B7.

Il tasso di eliminazione plasmatica metabolica è di 650-900 l/die per m². I metaboliti estrogenici passano inoltre attraverso il circolo enteroepatico.

I metaboliti sono molto meno attivi dell'estradiolo.

Eliminazione

L'estradiolo ed i suoi metaboliti sono principalmente escreti nelle urine.

L'emivita di eliminazione dell'estradiolo nel plasma è di circa 1 ora.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo di tossicità dell'estradiolo è stato sufficientemente acquisito. La somministrazione di estrogeni naturali e sintetici per lungo tempo e continuativamente in certe specie animali aumenta la frequenza di carcinomi della mammella, dell'utero, della cervice, della vagina, dei testicoli e del fegato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acrilato-metacrilato copolimero, isopropilpalmitato, polietilene tereftalato, etilene-vinilacetato. La pellicola di protezione, che viene rimossa prima dell'applicazione del cerotto transdermico, è siliconata sul lato interno.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

I cerotti di Estraderm MX devono essere conservati confezionati nelle loro bustine.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

I cerotti sono confezionati singolarmente in bustine di carta/polietilene/alluminio/copolimero di etilene.

Estraderm MX 25 mcg/die cerotto transdermico - 8 cerotti

Estraderm MX 50 mcg/die cerotto transdermico - 8 cerotti

Estraderm MX 100 mcg/die cerotto transdermico - 8 cerotti

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I cerotti, una volta usati, vanno piegati con la parte adesiva all'interno e gettati negli appositi contenitori, in modo da tenerli lontani dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.
208, Val des Bons Malades
L-2121 Luxembourg
Lussemburgo

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|---|--------------------|
| Estraderm MX 25 mcg/die cerotto transdermico: | A.I.C.n. 031773017 |
| Estraderm MX 50 mcg/die cerotto transdermico: | A.I.C.n. 031773029 |
| Estraderm MX 100 mcg/die cerotto transdermico | A.I.C.n. 031773031 |

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 febbraio 1998; Data del rinnovo più recente: 26 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco