

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELMEDICINALE

FEMSEVEN 50
50 microgrammi/24 ore,
cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto di 15 cm²contiene 1,5 mg di estradiolo emiidrato e rilascia 50 microgrammi di estradiolo nelle 24 ore.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotto transdermico a matrice, ottagonale, trasparente, flessibile, con i bordi arrotondati, posto su una pellicola protettiva rimovibile di dimensioni maggiori rispetto al cerotto stesso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) per i sintomi da carenza estrogenica in donne in post-menopausa.

Terapia di seconda scelta nella prevenzione dell'osteoporosi post-menopausale in donne con un aumentato rischio di future fratture da osteoporosi, che sono intolleranti o per le quali sono controindicate altre specialità medicinali autorizzate per la prevenzione dell'osteoporosi. (Vedere anche paragrafo 4.4) L'esperienza nel trattamento di donne con più di 65 anni è limitata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Femseven50 è un cerotto a base di solo estrogeno che deve essere applicato sulla pelle una volta alla settimana su base continua, cioè ciascun cerotto deve essere sostituito con uno nuovo dopo 7 giorni.

Nelle donne con utero intatto è essenziale associare un progestinico per almeno 12-14 giorni per ogni mese/ciclo di 28 giorni per prevenire l'insorgenza di iperplasia endometriale indotta dall'estrogeno. Per maggiori informazioni, vedere il paragrafo 4.4. (Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego – "Iperplasia endometriale").

Non è consigliata l'aggiunta di un progestinico in donne isterectomizzate, se non in presenza di una diagnosi precedente di endometriosi.

Per l'inizio e la continuazione del trattamento dei sintomi della post-menopausa, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa per la durata più breve (vedere anche paragrafo 4.4). Quindi, la terapia deve iniziarenormalmente con un cerotto di FemSeven 50 (che rilascia 50 microgrammi di estradiolo in 24 ore). Se dopo i primi mesi la dose prescritta non elimina i sintomi della menopausa, la dose deve essere adattata in modo graduale utilizzando un cerotto transdermico che rilasci 75 o 100microgrammi di estradiolo al giorno.Non superare la dose massima di 100 microgrammi di estradiolo al giorno.Se dovessero comparire segni persistenti di sovradosaggio, come ad esempiodolorabilità mammaria, la dose deve essere ridotta.

Le donne isterectomizzate che non sono in trattamento TOS o che stanno cambiando da una terapia TOS con un altro farmaco possono iniziare il trattamento con Femseven in un giorno qualsiasi. Lo stesso vale per le donne con utero intatto che non sono in terapia TOS o che cambiano da una terapia TOS combinata continua. In donne con utero intatto che cambiano da un regime TOS sequenziale, il trattamento con Femseven deve iniziare al termine del precedente trattamento.

Non applicare il cerotto per due volte consecutive sulla stessa zona della pelle. Si raccomanda di scegliere le zone al di sotto della vita dove la pelle ha minor tendenza a formare pieghe, come ad es. glutei, fianchi o addome. FemSeven50 non deve essere applicato sul seno o nelle zone limitrofe. Il cerotto va applicato sulla pelle pulita, asciutta, sana ed intatta, non appena rimosso dal suo involucro. Applicare il cerotto rimuovendo entrambe le parti della pellicola protettiva; premere il cerotto sulla pelle per almeno 30 secondi (il calore è essenziale per assicurare il massimo potere adesivo).

Se parte o l'intero cerotto dovessero staccarsi prematuramente (prima dei 7 giorni), si deve rimuovere il cerotto e sostituirlo con uno nuovo. Per favorire la compliance, si raccomanda alla paziente di cambiarlo, in seguito, il giorno già precedentemente programmato. Questa avvertenza vale anche per la paziente che dimentica di applicare il cerotto secondo lo schema. Tale dimenticanza può aumentare la possibilità di sanguinamenti o di spotting.

4.3 Controindicazioni

- Carcinoma mammario pregresso, sospetto o accertato,
- tumori maligni estrogeno-dipendenti accertati o sospetti (per esempio carcinoma dell'endometrio);
- sanguinamento vaginale non diagnosticato;
- iperplasia endometriale non trattata,
- tromboembolia venosa pregressa o in atto (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 (per esempio angina, infarto del miocardio)
- epatopatia acuta, o storia di patologie epatiche fino a che i tests di funzionalità epatica dimostrano un mancato ritorno alla normalità.
- ipersensibilità accertata al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- porfiria

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per il trattamento dei sintomi della postmenopausa, la TOS deve iniziare solo in caso di sintomi che incidono negativamente sulla qualità della vita. In ogni caso, è necessario effettuare un'attenta valutazione, almeno annuale, dei rischi e dei benefici e la TOS deve essere continuata solo fintanto che i benefici superino i rischi.

Le evidenze relative ai rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa prematura sono limitate. Tuttavia, dato il basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, per queste donne il rapporto benefici-rischi può essere più favorevole rispetto alle donne di età più avanzata.

Valutazione medica/follow-up

Prima di iniziare o riprendere la terapia ormonale sostitutiva (TOS), deve essere effettuata un'anamnesi personale e familiare completa, insieme ad una visita generale e ginecologica approfondita (compreso l'esame delle pelvi e del seno), tenendo in considerazione le controindicazioni e le avvertenze per l'uso. Durante la terapia, sono raccomandati controlli periodici la cui natura e frequenza devono essere adattate individualmente.

Alle pazienti deve essere consigliato di riferire al proprio medico qualsiasi cambiamento nel loro seno (vederesotto "Cancro della mammella"). Devono essere eseguite indagini mediche, inclusi adeguati esami di imaging, comela mammografia, in conformità con i programmi di controllo attualmente in uso, modificate secondo le necessità cliniche individuali.

Condizioni che devono essere tenute sotto controllo

La paziente deve essere tenuta sotto stretto controllo medico qualora si presenti una qualsiasi delle seguenti condizioni, ovvero si sia verificata in precedenza e/o aggravata durante una gravidanza o durante precedenti trattamenti ormonali. Si deve tenere presente che, durante il trattamento con Femseven50, queste condizioni possono ripresentarsi oppure aggravarsi, in particolare:

- leiomioma (fibroidi uterini) o endometriosi,
- fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito),
- fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, per esempio eredità di primo grado per carcinoma mammario,
- ipertensione,
- malattie epatiche (per esempio adenoma epatico),
- diabete mellito con o senza interessamento vascolare,
- colelitiasi,
- emicrania o grave cefalea,
- lupus eritematoso sistemico
- storia di iperplasia endometriale (vedere di seguito),
- epilessia,
- asma,
- otosclerosi.

Motivi per l'immediata sospensione del trattamento

Il trattamento deve essere immediatamente sospeso nel caso venga scoperta una controindicazione e in alcune situazioni che includono ma non sono limitate a:

- ittero o deterioramento nella funzionalità epatica,
- aumento significativo della pressione arteriosa,
- nuova insorgenza di cefalea di tipo emicranico,
- gravidanza.

Iperplasia e carcinoma endometriale

- Nelle donne con utero intatto, il rischio di iperplasia e di carcinoma endometriale aumenta quando gli estrogeni vengono somministrati da soli per periodi prolungati. L'aumento del rischio di carcinoma endometriale segnalato tra le donne che assumono solo estrogeni è superiore da 2 a 12 volte rispetto alle donne che non li assumono, a seconda della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Una volta interrotta la terapia, il rischio può restare elevato per almeno 10 anni.
- L'aggiunta di un progestinico somministrato ciclicamente per almeno 12 giorni ogni mese/ciclo di 28 giorni o la terapia combinata estrogeni-progestinici continua nelle donne non sottoposte a isterectomia previene il rischio aggiuntivo associato alla TOS a base di soli estrogeni
- Per dosi orali di estradiolo > 2 mg, estrogeni equini coniugati > 0,625 mg e cerotti > 50 µg/die, la sicurezza endometriale dell'aggiunta di progestinici non è stata dimostrata.
- Emorragie da rottura o spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se l'emorragia 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 endometriale, per escludere un tumore maligno dell'endometrio.
- L'azione stimolante degli estrogeni, se non controbilanciata, può trasformare focolai residui di endometriosi in forme precancerose o cancerose. Pertanto, nelle donne che hanno subito l'isterectomia a causa di endometriosi, è necessario prendere in considerazione l'aggiunta di progestinico alla terapia estrogenica sostitutiva se sono noti foci residui di endometriosi.

Cancro della mammella

Le evidenze complessive suggeriscono un aumentato rischio di cancro della mammella nelle donne che assumono la TOS combinata estrogeni-progestinici e, potenzialmente, anche in donne che assumono la TOS a base di soli estrogeni; il rischio dipende dalla durata della TOS.

Terapia combinata di estrogeni-progesterone

- Lo studio randomizzato controllato con placebo (Women's Health Initiative study WHI), e gli studi epidemiologici sono coerenti nel trovare un aumento del rischio di cancro al seno nelle donne che assumono una TOS combinata estrogeni-progestinici, che diventa evidente dopo circa 3 anni di terapia (vedere paragrafo 4.8).

Terapia a base di soli estrogeni

- Lo studio WHI non ha registrato alcun aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne sottoposte a isterectomia che assumono la TOS a base di soli estrogeni. Gli studi osservazionali hanno riportato per lo più un lieve aumento del rischio di diagnosi di cancro della mammella che è sostanzialmente inferiore a quello registrato nelle donne che assumono la TOS combinata estrogeni-progestinici (vedere paragrafo 4.8).

Il maggiore rischio si manifesta dopo qualche anno di utilizzo, ma torna al baseline entro qualche anno (al massimo cinque) dall'interruzione della terapia.

La TOS, specialmente nel regime combinato di estrogeni e progestinici, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che può incidere negativamente sul rilevamento radiologico 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 a un rischio da 1,3 a 3 volte maggiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ossia una trombosi venosa profonda o un'embolia polmonare. Il verificarsi di questo tipo di evento è più probabile nel primo anno di TOS rispetto agli anni successivi (vedere paragrafo 4.8).
- Le pazienti con stati trombofilici noti presentano un maggiore rischio di TEV e la TOS può aumentare tale rischio. Per questo motivo, la TOS è controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).
- I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV comprendono l'uso di estrogeni, l'età avanzata, gli interventi di chirurgia maggiore, lunghi periodi di immobilizzazione, l'obesità (IMC >30 kg/m²), la gravidanza/il periodo post-partum, il lupus eritematoso sistemico e il cancro. Non vi è consenso circa il possibile ruolo delle vene varicose nella TEV.
- Come avviene per tutti i pazienti in fase post-operatoria, vanno adottate misure profilattiche per prevenire la TEV a seguito di un intervento chirurgico. Se si prevede un lungo periodo di immobilizzazione a seguito di un intervento di chirurgia elettiva, si raccomanda di sospendere temporaneamente la TOS 4-6 settimane prima. Il trattamento non deve essere ripreso finché la paziente non ha ripreso la completa mobilizzazione.

- Alle donne che non hanno un'anamnesi personale di TEV ma hanno un familiare di primo grado che ha sviluppato una trombosi in giovane età, può essere proposto uno screening dopo un'attenta consulenza circa i suoi limiti (lo screening riesce a identificare solo una parte dei difetti trombofilici). In caso di identificazione di un difetto trombofilico associato alla trombosi nei familiari o di un difetto "grave" (ad es., deficienza di antitrombina, proteina S o proteina C o una combinazione di difetti), la TOS è controindicata.
- Per le donne che assumono già una terapia anticoagulante cronica occorre valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio relativo all'uso della TOS.
- Se la TEV si sviluppa dopo aver iniziato la terapia, l'assunzione del medicinale deve essere sospesa. Si deve consigliare alle pazienti di contattare subito i propri medici se si accorgono di un potenziale sintomo di tromboembolismo (ad es., gonfiore a una gamba accompagnato da dolore, dolore improvviso al petto, dispnea).

Malattia coronarica (CAD)

- Gli studi randomizzati controllati non hanno evidenziato alcuna protezione dall'infarto miocardico nelle donne con o senza malattia coronarica che hanno assunto la TOS combinata estrogeni-progestinici o la TOS a base di soli estrogeni.

Terapia combinata di estrogeni-progesterone

Il rischio relativo di coronaropatia durante l'uso combinato di TOS estrogeni+progestinici è leggermente aumentato. Poiché il rischio di base assoluto di coronaropatia è fortemente dipendente dall'età, il numero di casi aggiuntivi di coronaropatia causata dall'uso di estrogeni + progestinici è molto bassa nelle donne sane vicine alla menopausa, ma aumenterà con l'avanzare dell'età.

Terapia a base di soli estrogeni

I dati di studi controllati randomizzati non hanno rilevato un aumento del rischio di coronaropatia nelle donne sottoposte a isterectomia che assumono la terapia a base di soli estrogeni.

Ictus ischemico

- La terapia combinata con estrogeni-progestinici e la terapia a base di soli estrogeni sono associate a un aumento del rischio di ictus ischemico fino a una volta e mezza superiore. Il rischio relativo non cambia in base all'età o al tempo intercorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio basale di ictus dipende fortemente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che assumono la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.8).

Altre condizioni

- Gli estrogeni possono provocare ritenzione idrica, pertanto le pazienti affette da disfunzioni cardiache o renali devono essere tenute sotto stretto controllo medico.
- Donne con pregressa ipertrigliceridemia devono essere tenute sotto stretto controllo medico durante la terapia estrogenica o la terapia ormonale sostitutiva, poiché durante il trattamento con estrogeni, in donne affette da questa condizione sono stati descritti casi rari di aumenti massivi di trigliceridi plasmatici che hanno determinato pancreatite.
- Gli estrogeni aumentano i livelli di globulina legante la tiroxina (TBG), determinando un aumento dell'ormone tiroideo totale in circolo, come risulta dai valori della proteina che lega la iodina (PBI), livelli del T4 (metodo su colonna o dosaggio radioimmunologico), o livelli del T3 (dosaggio radioimmunologico). L'uptake della resina di T3 è diminuito, riflettendo l'elevata TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 liberi rimangono invariate. Altre proteine leganti possono risultare elevate nel siero, per esempio la corticoglobulina (CBG), e la globulina legante l'ormone sessuale (SHBG), il

che comporta rispettivamente un aumento dei corticosteroidi e degli ormoni sessuali in circolo. Le concentrazioni di ormone libero o biologicamente attivo rimangono inalterate. Altre proteine del plasma possono aumentare (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

- L'uso della TOS non migliora la funzione cognitiva. Vi sono alcune evidenze dell'aumento del rischio di possibile demenza nelle donne che iniziano ad assumere la TOS continua combinata o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni di età.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il metabolismo degli estrogeni può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze note per il loro effetto di induzione degli enzimi che metabolizzano i farmaci, in modo specifico gli enzimi del citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (ad esempio fenobarbitale, fenitoina e carbamazepina) e gli anti-infettivi (per esempio rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir e nelfinavir, nonostante siano conosciuti come forti inibitori, mostrano al contrario proprietà induttive quando vengono usati contemporaneamente ad ormoni steroidei.

I preparati a base di erbe che contengono Erba di San Giovanni (*Hypericum Perforatum*) possono causare induzione di enzimi responsabili del metabolismo degli estrogeni.

Con la somministrazione transdermica, l'effetto di primo passaggio epatico è evitato e quindi, la TOS a base di estrogeni applicata per via transdermica può essere meno influenzata dagli induttori enzimatici rispetto agli ormoni somministrati per via orale.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

- **Gravidanza:**
Femseven50 non è indicato durante la gravidanza. Se si verifica una gravidanza durante il trattamento con Femseven50, quest'ultimo deve essere immediatamente interrotto.
I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici relativi all'involontaria esposizione fetale agli estrogeni hanno indicato che non si manifesta alcun effetto teratogeno o fetotossico.
- **Allattamento**
Femseven50 non è indicato durante l'allattamento.

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

I dati clinici sulla terapia estrogenica non evidenziano che FemSeven50 possa avere effetti sulla capacità delle pazienti di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente (> 10%) negli studi clinici durante il trattamento con Femseven50 sono state reazioni nel sito di applicazione, ad esempio prurito, eritema, eczema, orticaria e cambiamenti della colorazione della cute. Tali reazioni cutanee sono risultate lievi nella maggior parte dei casi e sono solitamente scomparse 2 – 3 giorni dopo la rimozione del cerotto. Questi effetti vengono solitamente osservati con la terapia estrogenica sostitutiva transdermica.

Tutti gli effetti collaterali considerati correlati al farmaco, che sono stati osservati durante studi clinici di Fase III (> 500 pazienti) e di fase IV (> 10.000 pazienti) o riportati come segnalazioni spontanee e dalla letteratura, sono riassunti nella seguente tabella:

| Classificazione per sistemi e organi (ad esempio livello SOCMedDRA) | Reazioni avverse comuni > 1/100, < 1/10 | Reazioni avverse non comuni >1/1000, < 1/100 | Reazioni avverse rare > 1/10000, < 1/1000 |
|--|--|---|--|
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Alterazioni del sistema pilifero, aumento della sudorazione | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico | | Artralgia, crampi alle gambe | |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | Capogiro, parestesie, emicrania | |
| Disturbi psichiatrici | | Ansia, aumento di appetito, depressione, insonnia, nervosismo | |
| Patologie gastrointestinali | | Nausea, dispepsia, dolore addominale, vomito | |
| Patologie cardiovascolari | | Variazioni della pressione arteriosa | |
| Miocardio, endocardio, pericardio | | Dolore toracico | |
| Sistema vascolare (extracardiaco) | | Patologie venose | |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | disturbi al seno (Mastalgia/mastopatie, dolorabilità mammaria, aumento di volume del seno) | Secrezione vaginale, sanguinamenti | Peggioramento di fibromi uterini |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | Edema, affaticamento, variazioni di peso | |

Rischio di cancro della mammella

- Nelle donne che assumono la terapia combinata estrogeni-progestinici per oltre 5 anni è stato riportato un rischio di diagnosi di cancro della mammella fino a due volte superiore.
- Ogni aumento del rischio tra le donne che assumono la terapia a base di soli estrogeni è sostanzialmente inferiore a quello osservato in chi assume la combinazione di estrogeni e progestinici.
- Il livello di rischio dipende dalla durata (vedere paragrafo 4.4).
- Di seguito sono illustrati i risultati del maggiore studio randomizzato controllato con placebo (lo studio WHI) e del maggiore studio epidemiologico (MWS).

MillionWomenStudy – Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo

| Fascia di età (anni) | Casi aggiuntivi ogni 1000 non utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni ^{*1} | Rischio relativo | Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (IC 95%) |
|---|--|------------------|---|
| TOS a base di soli estrogeni | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1,2 | 1-2 (0-3) |
| Combinazione di estrogeni e progestinici | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1,7 | 6 (5-7) |

Rischio relativo complessivo. Il rischio relativo non è costante, ma aumenta all'aumentare della durata della terapia.

Nota: poiché l'incidenza di base del cancro alla mammella è diversa nei paesi della UE, anche il numero di casi aggiuntivi di cancro alla mammella varierà proporzionalmente.

Studi US WHI – Rischio aggiuntivo di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo

| Fascia di età (anni) | Incidenza ogni 1000 donne del braccio placebo nell'arco di 5 anni | Rischio relativo e IC 95% | Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (IC 95%) |
|--|---|---------------------------|---|
| Solo estrogeni CEE | | | |
| 50-79 | 21 | 0,8 (0,7 – 1,0) | -4 (-6 – 0) ^{*2} |
| Combinazione di estrogeni e progestinici CEE+MPA‡ | | | |
| 50-79 | 17 | 1,2 (1,0 – 1,5) | +4 (0 – 9) |

‡Quando l'analisi è stata limitata alle donne che non avevano assunto la TOS prima dello studio, non è emerso un aumento del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio era superiore rispetto alle non utilizzatrici.

1 *Tratto dalle percentuali di incidenza basale nei paesi sviluppati.

2 *Studio WHI sulle donne senza utero, che non ha mostrato un aumento del rischio di cancro della mammella.

Rischio di carcinoma endometriale

Donne in postmenopausa con utero integro

Il rischio di carcinoma endometriale è di circa 5 casi 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 in quanto aumenta il rischio di carcinoma endometriale (vedere paragrafo 4.4).

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

Aggiungendo un progestinico alla terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni ogni ciclo si può prevenire questo aumento di rischio. Nello studio MWS, l'uso per 5 anni della TOS combinata (sequenziale o continua) non ha aumentato il rischio di carcinoma endometriale (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Cancro dell'ovaio

L'uso di una TOS a base di soli estrogeni o di estrogeni-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 rischio relativo 1,3 a 3 volte superiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ossia una trombosi venosa profonda o un'embolia polmonare. Il verificarsi di questo tipo di evento è più probabile nel primo anno di TOS (vedere paragrafo 4.4). Di seguito sono illustrati i risultati degli studi WHI.

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

| Fascia di età (anni) | Incidenza ogni 1000 donne del braccio placebo nell'arco di 5 anni | Rischio relativo e IC 95% | Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS |
|--|---|---------------------------|--|
| Solo estrogeni per via orale* ⁴ | | | |
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6-2,4) | 1 (-3-10) |
| Combinazione di estrogeni e progestinici per via orale | | | |
| 50-59 | 4 | 2,3 (1,2-4,3) | 5 (1-13) |

Rischio di malattia coronarica

Il rischio di malattia coronarica aumenta lievemente nelle utilizzatrici della TOS combinata estrogeni-progestinici di età superiore a 60 anni (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

- La terapia a base di soli estrogeni e la terapia combinata con estrogeni-progestinici sono associate a un rischio relativo di ictus ischemico fino a una volta e mezzasuperiore. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'assunzione della TOS.
- Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata della terapia, tuttavia, poiché il rischio basale dipende fortemente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che assumono la TOS aumenta con l'età, vedere paragrafo 4.4.

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

| Fascia di età (anni) | Incidenza ogni 1000 donne del braccio placebo nell'arco di 5 anni | Rischio relativo e IC 95% | Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni |
|----------------------|---|---------------------------|--|
| 50-59 | 8 | 1,3 (1,1 1,6) | 3 (1-5) |

⁴ *Studio condotto su donne senza utero.

⁵*Non è stata effettuata alcuna distinzione tra ictus ischemico e ictus emorragico.

Sono state riscontrate altre reazioni avverse legate alla terapia a base di estrogeni/progestinici:

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Il modo di somministrazione rende improbabile il verificarsi di sovradosaggio significativo; in caso di sovradosaggio è sufficiente rimuovere il cerotto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: G03 CA03

Estrogeni

Il principio attivo, 17beta-estradiolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Supplisce alla perdita di produzione di estrogeni nelle donne in postmenopausa e allevia i sintomi della menopausa.

Gli estrogeni prevengono la perdita ossea che segue la menopausa o l'ovariectomia.

Informazioni provenienti dagli studi clinici

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

- Il miglioramento dei sintomi menopausali è stato ottenuto nelle prime settimane di trattamento. Nelle donne con utero intatto l'andamento del sanguinamento dipende sia dal tipo di progestinico sia dalla dose di progestinico sia dalla durata del trattamento combinato con Femseven50.
- Prevenzione dell'osteoporosi
 - La carenza di estrogeni in menopausa è associata a un aumento del ricambio osseo e a una riduzione della massa ossea.
 - L'effetto degli estrogeni sulla densità minerale ossea è dose dipendente. La protezione sembra essere efficace fin tanto che viene continuato il trattamento. Dopo l'interruzione della TOS, la perdita di massa ossea è simile a quella delle donne non trattate.
 - I dati che emergono dallo studio WHI e dalla meta-analisi di studi clinici mostrano che l'uso corrente della TOS, in monoterapia o in associazione a un progestinico – somministrata a donne prevalentemente sane – riduce il rischio di fratture dell'anca, vertebrali e altre fratture osteoporotiche. La TOS può inoltre prevenire le fratture nelle donne con bassa densità ossea e/o osteoporosi accertata, ma l'evidenza a tal proposito è limitata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo l'applicazione di un cerotto transdermico contenente estradiolo, la concentrazione terapeutica di estradiolo viene raggiunta in 3 ore e mantenuta tale per l'intero periodo di applicazione del cerotto (7 giorni). Il picco di concentrazione plasmatica dell'estradiolo (C_{max}) va da 59 a 155 pg/ml (media geometrica 92 pg/ml) e l' $AUC_{0-168 h}$ è stata stimata tra 2478 e 10694 ore*pg/ml (media geometrica = 5188 h*pg/ml). La concentrazione plasmatica media (C_{media}) è di 42 pg/ml (intervallo: 20-145 pg/ml) e la media C_{pre} (concentrazione prima dell'applicazione del cerotto successivo) è di 29 pg/ml. Dopo la rimozione del cerotto, le concentrazioni di estradiolo tornano a valori precedenti al trattamento (sotto i 10 pg/ml) entro 12 ore.

Con la somministrazione a livello transdermico di FemSeven50 si evita l'effetto di primo passaggio epatico e l'estradiolo raggiunge il circolo ematico direttamente in forma immodificata ed a livelli fisiologici.

Con l'uso di FemSeven50 i livelli di estradiolo raggiunti sono sovrapponibili a quelli fisiologici della fase follicolare precoce.

L'estradiolo viene metabolizzato prevalentemente nel fegato. I metaboliti primari sono l'estrone e l'estriolo ed i loro coniugati (glucoronide e solfato). L'estradiolo viene escreto nelle urine soprattutto come glucoronide e solfato. L'escrezione urinaria ritorna ai livelli precedenti al trattamento entro 24 ore dalla rimozione del cerotto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi sugli animali con estradiolo hanno mostrato gli effetti estrogenici attesi.

Non esistono dati preclinici rilevanti per il medico prescrittore in aggiunta a quelli già inclusi negli altri paragrafi dell'RCP (vedere in particolare paragrafo 4.6).

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Parete dorsale: strato trasparente di polietilene tereftalato (PET).

Matrice adesiva: copolimero a blocchi di stirene-isopreneed esteri di glicerina di resinecompletamente idrogenate.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il confezionamento primario consiste in una bustina sigillata, di foglio laminare di carta per alimenti/polietilene/alluminio/etilene copolimero.

Confezioni: astuccio da 4 e da 12 cerotti.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento/la manipolazione

Dopo la rimozione del cerotto dalla bustina plastificata, staccare le due parti dallo strato protettivo. Cercare di evitare di toccare la matrice adesiva. Attaccare la parte adesiva dal basso verso l'alto sul gluteo destro o sinistro in una zona di pelle pulita ed asciutta. Premere il cerotto sulla pelle con il palmo della mano per almeno 30 secondi, per garantire la massima adesività alla pelle.

Si raccomanda che i siti di applicazione siano puliti, asciutti ed in aree della pelle intatte nella zona al di sotto della vita. FemSeven50 non deve essere applicato sul seno o nelle zone limitrofe. Dopo aver rimosso il cerotto esaurito, ripiegarlo e buttarlo via con i rifiuti solidi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Theramex Ireland Limited
Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock
Dublino 1, D01 YE64
Irlanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FemSeven 50 - 4 cerotti transdermici 15 cm² (50 mcg/die) - A.I.C. 029966013

FemSeven 50 - 12 cerotti transdermici 15 cm² (50 mcg/die) - A.I.C. 029966025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

31.07.1997 / 14.12.2000

10. DATA DI REVISIONE (PARZIALE) DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELMEDICINALE

FEMSEVEN 75
75 microgrammi/24 ore,
cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto di 22,5 cm²contiene 2,25 mg di estradiolo emiidrato e rilascia 75 microgrammi di estradiolo nelle 24 ore.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotto transdermico a matrice, ottagonale, trasparente, flessibile, con i bordi arrotondati, posto su una pellicola protettiva rimovibile di dimensioni maggiori rispetto al cerotto stesso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.2 Indicazioni terapeutiche

Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) per i sintomi da carenza estrogenica in donne in post-menopausa.

Terapia di seconda scelta nella prevenzione dell'osteoporosi post-menopausale in donne con un aumentato rischio di future fratture da osteoporosi, che sono intolleranti o per le quali sono controindicate altre specialità medicinali autorizzate per la prevenzione dell'osteoporosi. (Vedere anche paragrafo 4.4)

L'esperienza nel trattamento di donne con più di 65 anni è limitata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Femseven 75 è un cerotto a base di solo estrogeno che deve essere applicato sulla pelle una volta alla settimana su base continua, cioè ciascun cerotto deve essere sostituito con uno nuovo dopo 7 giorni.

Nelle donne con utero intatto è essenziale associare un progestinico per almeno 12-14 giorni per ogni mese/ciclo di 28 giorni per prevenire l'insorgenza di iperplasia endometriale indotta dall'estrogeno. Per maggiori informazioni, vedere il paragrafo 4.4. (Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego – “Iperplasia endometriale”).

Non è consigliata l'aggiunta di un progestinico in donne isterectomizzate, se non in presenza di una diagnosi precedente di endometriosi.

Per l'inizio e la continuazione del trattamento dei sintomi della post-menopausa, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa per la durata più breve (vedere anche paragrafo 4.4). Quindi, la terapia deve iniziare normalmente con un cerotto di FemSeven 50 (che rilascia 50 microgrammi di estradiolo in 24 ore). Se dopo i primi mesi la dose prescritta non elimina i sintomi della menopausa, la dose deve essere adattata in modo graduale utilizzando un cerotto transdermico che rilasci 75 o 100 microgrammi di estradiolo al giorno. Non superare la dose massima di 100 microgrammi di estradiolo al giorno. Se dovessero comparire segni persistenti di sovradosaggio, come ad esempio dolorabilità mammaria, la dose deve essere ridotta.

Le donne isterectomizzate che non sono in trattamento TOS o che stanno cambiando da una terapia TOS con un altro farmaco possono iniziare il trattamento con Femseven in un giorno qualsiasi. Lo stesso vale per le donne con utero intatto che non sono in terapia TOS o che cambiano da una terapia TOS combinata continua. In donne con utero intatto che cambiano da un regime TOS sequenziale, il trattamento con Femseven deve iniziare al termine del precedente trattamento.

Non applicare il cerotto per due volte consecutive sulla stessa zona della pelle. Si raccomanda di scegliere le zone al di sotto della vita dove la pelle ha minor tendenza a formare pieghe, come ad es. glutei, fianchi o addome. FemSeven 75 non deve essere applicato sul seno o nelle zone limitrofe. Il cerotto va applicato sulla pelle pulita, asciutta, sana ed intatta, non appena rimosso dal suo involucro. Applicare il cerotto rimuovendo entrambe le parti della pellicola protettiva; premere il cerotto sulla pelle per almeno 30 secondi (il calore è essenziale per assicurare il massimo potere adesivo).

Se parte o l'intero cerotto dovessero staccarsi prematuramente (prima dei 7 giorni), si deve rimuovere il cerotto e sostituirlo con uno nuovo. Per favorire la compliance, si raccomanda alla paziente di cambiarlo, in seguito, il giorno già precedentemente programmato. Questa avvertenza vale anche per la paziente che dimentica di applicare il cerotto secondo lo schema. Tale dimenticanza può aumentare la possibilità di sanguinamenti o di spotting.

4.3 Controindicazioni

- Carcinoma mammario pregresso, sospetto o accertato,
- tumori maligni estrogeno-dipendenti accertati o sospetti (per esempio carcinoma dell'endometrio);
- sanguinamento vaginale non diagnosticato;
- iperplasia endometriale non trattata,
- tromboembolia venosa pregressa o in atto (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 (per esempio angina, infarto del miocardio)
- epatopatia acuta, o storia di patologie epatiche fino a che i tests di funzionalità epatica dimostrano un mancato ritorno alla normalità.
- ipersensibilità accertata al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- porfiria

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per il trattamento dei sintomi della postmenopausa, la TOS deve iniziare solo in caso di sintomi che incidono negativamente sulla qualità della vita. In ogni caso, è necessario effettuare un'attenta valutazione, almeno annuale, dei rischi e dei benefici e la TOS deve essere continuata solo fintanto che i benefici superino i rischi.

Le evidenze relative ai rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa prematura sono limitate. Tuttavia, dato il basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, per queste donne il rapporto benefici-rischi può essere più favorevole rispetto alle donne di età più avanzata.

Valutazione medica/follow-up

Prima di iniziare o riprendere la terapia ormonale sostitutiva (TOS), deve essere effettuata un'anamnesi personale e familiare completa, insieme ad una visita generale e ginecologica approfondita (compreso

l'esame delle pelvi e del seno), tenendo in considerazione le controindicazioni e le avvertenze per l'uso. Durante la terapia, sono raccomandati controlli periodici la cui natura e frequenza devono essere adattate individualmente.

Alle pazienti deve essere consigliato di riferire al proprio medico qualsiasi cambiamento nel loro seno (veder sotto "Cancro della mammella"). Devono essere eseguite indagini mediche, inclusi adeguati esami di imaging, come la mammografia, in conformità con i programmi di controllo attualmente in uso, modificate secondo le necessità cliniche individuali.

Condizioni che devono essere tenute sotto controllo

La paziente deve essere tenuta sotto stretto controllo medico qualora si presenti una qualsiasi delle seguenti condizioni, ovvero si sia verificata in precedenza e/o aggravata durante una gravidanza o durante precedenti trattamenti ormonali. Si deve tenere presente che, durante il trattamento con Femseven 75, queste condizioni possono ripresentarsi oppure aggravarsi, in particolare:

- leiomioma (fibroidi uterini) o endometriosi,
- fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito),
- fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, per esempio eredità di primo grado per carcinoma mammario,
- ipertensione,
- malattie epatiche (per esempio adenoma epatico),
- diabete mellito con o senza interessamento vascolare,
- colelitiasi,
- emicrania o grave cefalea,
- lupus eritematoso sistemico
- storia di iperplasia endometriale (vedere di seguito),
- epilessia,
- asma,
- otosclerosi.

Motivi per l'immediata sospensione del trattamento

Il trattamento deve essere immediatamente sospeso nel caso venga scoperta una controindicazione e in alcune situazioni che includono ma non sono limitate a:

- ittero o deterioramento nella funzionalità epatica,
- aumento significativo della pressione arteriosa,
- nuova insorgenza di cefalea di tipo emicranico,
- gravidanza.

Iperplasia e carcinoma endometriale

- Nelle donne con utero intatto, il rischio di iperplasia e di carcinoma endometriale aumenta quando gli estrogeni vengono somministrati da soli per periodi prolungati. L'aumento del rischio di carcinoma endometriale segnalato tra le donne che assumono solo estrogeni è superiore da 2 a 12 volte rispetto alle donne che non li assumono, a seconda della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Una volta interrotta la terapia, il rischio può restare elevato per almeno 10 anni.
- L'aggiunta di un progestinico somministrato ciclicamente per almeno 12 giorni ogni mese/ciclo di 28 giorni o la terapia combinata estrogeni-progestinici continua nelle donne non sottoposte a isterectomia previene il rischio aggiuntivo associato alla TOS a base di soli estrogeni
- Per dosi orali di estradiolo > 2 mg, estrogeni equini coniugati > 0,625 mg e cerotti > 50 µg/die, la sicurezza endometriale dell'aggiunta di progestinici non è stata dimostrata.
- Emorragie da rottura o spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se l'emorragia 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 endometriale, per escludere un tumore maligno dell'endometrio.

- L'azione stimolante degli estrogeni, se non controbilanciata, può trasformare focolai residui di endometriosi in forme precancerose o cancerose. Pertanto, nelle donne che hanno subito l'isterectomia a causa di endometriosi, è necessario prendere in considerazione l'aggiunta di progestinico alla terapia estrogenica sostitutiva se sono noti foci residui di endometriosi.

Cancro della mammella

Le evidenze complessive suggeriscono un aumentato rischio di cancro della mammella nelle donne che assumono la TOS combinata estrogeni-progestinici e, potenzialmente, anche in donne che assumono la TOS a base di soli estrogeni; il rischio dipende dalla durata della TOS.

Terapia combinata di estrogeni-progesterone

- Lo studio randomizzato controllato con placebo (Women's Health Initiative study WHI), e gli studi epidemiologici sono coerenti nel trovare un aumento del rischio di cancro al seno nelle donne che assumono una TOS combinata estrogeni-progestinici, che diventa evidente dopo circa 3 anni di terapia (vedere paragrafo 4.8).

Terapia a base di soli estrogeni

- Lo studio WHI non ha registrato alcun aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne sottoposte a isterectomia che assumono la TOS a base di soli estrogeni. Gli studi osservazionali hanno riportato per lo più un lieve aumento del rischio di diagnosi di cancro della mammella che è sostanzialmente inferiore a quello registrato nelle donne che assumono la TOS combinata estrogeni-progestinici (vedere paragrafo 4.8).

Il maggiore rischio si manifesta dopo qualche anno di utilizzo, ma torna al baseline entro qualche anno (al massimo cinque) dall'interruzione della terapia.

La TOS, specialmente nel regime combinato di estrogeni e progestinici, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che può incidere negativamente sul rilevamento radiologico 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 a un rischio da 1,3 a 3 volte maggiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ossia una trombosi venosa profonda o un'embolia polmonare. Il verificarsi di questo tipo di evento è più probabile nel primo anno di TOS rispetto agli anni successivi (vedere paragrafo 4.8).
- Le pazienti con stati trombofilici noti presentano un maggiore rischio di TEV e la TOS può aumentare tale rischio. Per questo motivo, la TOS è controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).
- I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV comprendono l'uso di estrogeni, l'età avanzata, gli interventi di chirurgia maggiore, lunghi periodi di immobilizzazione, l'obesità (IMC >30 kg/m²), la gravidanza/il periodo post-partum, il lupus eritematoso sistemico e il cancro. Non vi è consenso circa il possibile ruolo delle vene varicose nella TEV.

- Come avviene per tutti i pazienti in fase post-operatoria, vanno adottate misure profilattiche per prevenire la TEV a seguito di un intervento chirurgico. Se si prevede un lungo periodo di immobilizzazione a seguito di un intervento di chirurgia elettiva, si raccomanda di sospendere temporaneamente la TOS 4-6 settimane prima. Il trattamento non deve essere ripreso finché la paziente non ha ripreso la completa mobilizzazione.
- Alle donne che non hanno un'anamnesi personale di TEV ma hanno un familiare di primo grado che ha sviluppato una trombosi in giovane età, può essere proposto uno screening dopo un'attenta consulenza circa i suoi limiti (lo screening riesce a identificare solo una parte dei difetti trombofilici). In caso di identificazione di un difetto trombofilico associato alla trombosi nei familiari o di un difetto "grave" (ad es., deficienza di antitrombina, proteina S o proteina C o una combinazione di difetti), la TOS è controindicata.
- Per le donne che assumono già una terapia anticoagulante cronica occorre valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio relativo all'uso della TOS.
- Se la TEV si sviluppa dopo aver iniziato la terapia, l'assunzione del medicinale deve essere sospesa. Si deve consigliare alle pazienti di contattare subito i propri medici se si accorgono di un potenziale sintomo di tromboembolismo (ad es., gonfiore a una gamba accompagnato da dolore, dolore improvviso al petto, dispnea).

Malattia coronarica (CAD)

- Gli studi randomizzati controllati non hanno evidenziato alcuna protezione dall'infarto miocardico nelle donne con o senza malattia coronarica che hanno assunto la TOS combinata estrogeni-progestinici o la TOS a base di soli estrogeni.

Terapia combinata di estrogeni-progesterone

Il rischio relativo di coronaropatia durante l'uso combinato di TOS estrogeni+progestinici è leggermente aumentato. Poiché il rischio di base assoluto di coronaropatia è fortemente dipendente dall'età, il numero di casi aggiuntivi di coronaropatia causata dall'uso di estrogeni + progestinici è molto bassa nelle donne sane vicine alla menopausa, ma aumenterà con l'avanzare dell'età.

Terapia a base di soli estrogeni

I dati di studi controllati randomizzati non hanno rilevato un aumento del rischio di coronaropatia nelle donne sottoposte a isterectomia che assumono la terapia a base di soli estrogeni.

Ictus ischemico

- La terapia combinata con estrogeni-progestinici e la terapia a base di soli estrogeni sono associate a un aumento del rischio di ictus ischemico fino a una volta e mezza superiore. Il rischio relativo non cambia in base all'età o al tempo intercorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio basale di ictus dipende fortemente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che assumono la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.8).

Altre condizioni

- Gli estrogeni possono provocare ritenzione idrica, pertanto le pazienti affette da disfunzioni cardiache o renali devono essere tenute sotto stretto controllo medico.
- Donne con pregressa ipertrigliceridemia devono essere tenute sotto stretto controllo medico durante la terapia estrogenica o la terapia ormonale sostitutiva, poiché durante il trattamento con estrogeni, in donne affette da questa condizione sono stati descritti casi rari di aumenti massivi di trigliceridi plasmatici che hanno determinato pancreatite.

- Gli estrogeni aumentano i livelli di globulina legante la tiroxina (TBG), determinando un aumento dell'ormone tiroideo totale in circolo, come risulta dai valori della proteina che lega la iodina (PBI), livelli del T4 (metodo su colonna o dosaggio radioimmunologico), o livelli del T3 (dosaggio radioimmunologico). L'uptake della resina di T3 è diminuito, riflettendo l'elevata TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 liberi rimangono invariate. Altre proteine leganti possono risultare elevate nel siero, per esempio la corticoglobulina (CBG), e la globulina legante l'ormone sessuale (SHBG), il che comporta rispettivamente un aumento dei corticosteroidi e degli ormoni sessuali in circolo. Le concentrazioni di ormone libero o biologicamente attivo rimangono inalterate. Altre proteine del plasma possono aumentare (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).
- L'uso della TOS non migliora la funzione cognitiva. Vi sono alcune evidenze dell'aumento del rischio di possibile demenza nelle donne che iniziano ad assumere la TOS continua combinata o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni di età.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il metabolismo degli estrogeni può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze note per il loro effetto di induzione degli enzimi che metabolizzano i farmaci, in modo specifico gli enzimi del citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (ad esempio fenobarbitale, fenitoina e carbamazepina) e gli anti-infettivi (per esempio rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir e nelfinavir, nonostante siano conosciuti come forti inibitori, mostrano al contrario proprietà induttive quando vengono usati contemporaneamente ad ormoni steroidei.

I preparati a base di erbe che contengono Erba di San Giovanni (*Hypericum Perforatum*) possono causare induzione di enzimi responsabili del metabolismo degli estrogeni.

Con la somministrazione transdermica, l'effetto di primo passaggio epatico è evitato e quindi la TOS a base di estrogeni applicata per via transdermica può essere meno influenzata dagli induttori enzimatici rispetto agli ormoni somministrati per via orale.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

- **Gravidanza:**
Femseven 75 non è indicato durante la gravidanza. Se si verifica una gravidanza durante il trattamento con Femseven 75, quest'ultimo deve essere immediatamente interrotto.
I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici relativi all'involontaria esposizione fetale agli estrogeni hanno indicato che non si manifesta alcun effetto teratogeno o fetotossico.
- **Allattamento**
Femseven 75 non è indicato durante l'allattamento.

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

I dati clinici sulla terapia estrogenica non evidenziano che FemSeven 75 possa avere effetti sulla capacità delle pazienti di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente (> 10%) negli studi clinici durante il trattamento con Femseven 75 sono state reazioni nel sito di applicazione, ad esempio prurito, eritema, eczema, orticaria e cambiamenti della colorazione della cute. Tali reazioni cutanee sono risultate lievi nella maggior parte dei

casi e sono solitamente scomparse 2 – 3 giorni dopo la rimozione del cerotto. Questi effetti vengono solitamente osservati con la terapia estrogenica sostitutiva transdermica.

Tutti gli effetti collaterali considerati correlati al farmaco, che sono stati osservati durante studi clinici di Fase III (> 500 pazienti) e di fase IV (> 10.000 pazienti) o riportati come segnalazioni spontanee e dalla letteratura, sono riassunti nella seguente tabella:

| Classificazione per sistemi e organi (ad esempio livello SOCMedDRA) | Reazioni avverse comuni > 1/100, < 1/10 | Reazioni avverse non comuni >1/1000, < 1/100 | Reazioni avverse rare > 1/10000, < 1/1000 |
|--|--|---|--|
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Alterazioni del sistema pilifero, aumento della sudorazione | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico | | Artralgia, crampi alle gambe | |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | Capogiro, parestesie, emicrania | |
| Disturbi psichiatrici | | Ansia, aumento di appetito, depressione, insonnia, nervosismo | |
| Patologie gastrointestinali | | Nausea, dispepsia, dolore addominale, vomito | |
| Patologie cardiovascolari | | Variazioni della pressione arteriosa | |
| Miocardio, endocardio, pericardio | | Dolore toracico | |
| Sistema vascolare (extracardiaco) | | Patologie venose | |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | disturbi al seno (Mastalgia/mastopatie, dolorabilità mammaria, aumento di volume del seno) | Secrezione vaginale, sanguinamenti | Peggioramento di fibromi uterini |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | Edema, affaticamento, variazioni di peso | |

Rischio di cancro della mammella

- Nelle donne che assumono la terapia combinata estrogeni-progestinici per oltre 5 anni è stato riportato un rischio di diagnosi di cancro della mammella fino a due volte superiore.
- Ogni aumento del rischio tra le donne che assumono la terapia a base di soli estrogeni è sostanzialmente inferiore a quello osservato in chi assume la combinazione di estrogeni e progestinici.
- Il livello di rischio dipende dalla durata (vedere paragrafo 4.4).
- Di seguito sono illustrati i risultati del maggiore studio randomizzato controllato con placebo (lo studio WHI) e del maggiore studio epidemiologico (MWS).

MillionWomenStudy – Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo

| Fascia di età (anni) | Casi aggiuntivi ogni 1000 non utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni*1 | Rischio relativo | Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (IC 95%) |
|----------------------|--|------------------|---|
| | | | |

| TOS a base di soli estrogeni | | | |
|---|------|-----|-----------|
| 50-65 | 9-12 | 1,2 | 1-2 (0-3) |
| Combinazione di estrogeni e progestinici | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1,7 | 6 (5-7) |
| # Rischio relativo complessivo. Il rischio relativo non è costante, ma aumenta all'aumentare della durata della terapia. Nota: poiché l'incidenza di base del cancro alla mammella è diversa nei paesi della UE, anche il numero di casi aggiuntivi di cancro alla mammella varierà proporzionalmente. | | | |

Studi US WHI – Rischio aggiuntivo di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo

| Fascia di età (anni) | Incidenza ogni 1000 donne del braccio placebo nell'arco di 5 anni | Rischio relativo e IC 95% | Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (IC 95%) |
|--|---|---------------------------|---|
| Solo estrogeni CEE | | | |
| 50-79 | 21 | 0,8 (0,7 – 1,0) | -4 (-6 – 0) ^{*2} |
| Combinazione di estrogeni e progestinici CEE+MPA‡ | | | |
| 50-79 | 17 | 1,2 (1,0 – 1,5) | +4 (0 – 9) |

‡Quando l'analisi è stata limitata alle donne che non avevano assunto la TOS prima dello studio, non è emerso un aumento del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio era superiore rispetto alle non utilizzatrici.

1 *Tratto dalle percentuali di incidenza basale nei paesi sviluppati.

2 *Studio WHI sulle donne senza utero, che non ha mostrato un aumento del rischio di cancro della mammella.

Rischio di carcinoma endometriale

Donne in postmenopausa con utero integro

Il rischio di carcinoma endometriale è di circa 5 casi 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 in quanto aumenta il rischio di carcinoma endometriale (vedere paragrafo 4.4).

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

Aggiungendo un progestinico alla terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni ogni ciclo si può prevenire questo aumento di rischio. Nello studio MWS, l'uso per 5 anni della TOS combinata (sequenziale o continua) non ha aumentato il rischio di carcinoma endometriale (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Cancro dell'ovaio

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

Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riscontrato un aumento del rischio di cancro dell'ovaio nelle donne in 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 rischio relativo 1,3 a 3 volte superiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ossia una trombosi venosa profonda o un'embolia polmonare. Il verificarsi di questo tipo di

evento è più probabile nel primo anno di TOS (vedere paragrafo 4.4). Di seguito sono illustrati i risultati degli studi WHI.

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

| Fascia di età (anni) | Incidenza ogni 1000 donne del braccio placebo nell'arco di 5 anni | Rischio relativo e IC 95% | Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS |
|--|---|---------------------------|--|
| Solo estrogeni per via orale* ⁴ | | | |
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6-2,4) | 1 (-3-10) |
| Combinazione di estrogeni e progestinici per via orale | | | |
| 50-59 | 4 | 2,3 (1,2-4,3) | 5 (1-13) |

Rischio di malattia coronarica

Il rischio di malattia coronarica aumenta lievemente nelle utilizzatrici della TOS combinata estrogeni-progestinici di età superiore a 60 anni (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

- La terapia a base di soli estrogeni e la terapia combinata con estrogeni-progestinici sono associate a un rischio relativo di ictus ischemico fino a una volta e mezza superiore. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'assunzione della TOS.
- Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata della terapia, tuttavia, poiché il rischio basale dipende fortemente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che assumono la TOS aumenta con l'età, vedere paragrafo 4.4.

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

| Fascia di età (anni) | Incidenza ogni 1000 donne del braccio placebo nell'arco di 5 anni | Rischio relativo e IC 95% | Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni |
|----------------------|---|---------------------------|--|
| 50-59 | 8 | 1,3 (1,1 1,6) | 3 (1-5) |

⁴ *Studio condotto su donne senza utero.

⁵ *Non è stata effettuata alcuna distinzione tra ictus ischemico e ictus emorragico.

Sono state riscontrate altre reazioni avverse legate alla terapia a base di estrogeni/progestinici:

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Il modo di somministrazione rende improbabile il verificarsi di sovradosaggio significativo; in caso di sovradosaggio è sufficiente rimuovere il cerotto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: G03 CA03

Estrogeni

Il principio attivo, 17beta-estradiolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Supplisce alla perdita di produzione di estrogeni nelle donne in postmenopausa e allevia i sintomi della menopausa.

Gli estrogeni prevengono la perdita ossea che segue la menopausa o l'ovariectomia.

Informazioni provenienti dagli studi clinici

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

- Il miglioramento dei sintomi menopausali è stato ottenuto nelle prime settimane di trattamento. Nelle donne con utero intatto l'andamento del sanguinamento dipende sia dal tipo di progestinico sia dalla dose di progestinico sia dalla durata del trattamento combinato con Femseven 75.
- Prevenzione dell'osteoporosi
 - La carenza di estrogeni in menopausa è associata a un aumento del ricambio osseo e a una riduzione della massa ossea.
 - L'effetto degli estrogeni sulla densità minerale ossea è dose dipendente. La protezione sembra essere efficace fin tanto che viene continuato il trattamento. Dopo l'interruzione della TOS, la perdita di massa ossea è simile a quella delle donne non trattate.
 - I dati che emergono dallo studio WHI e dalla meta-analisi di studi clinici mostrano che l'uso corrente della TOS, in monoterapia o in associazione a un progestinico – somministrata a donne prevalentemente sane – riduce il rischio di fratture dell'anca, vertebrali e altre fratture osteoporotiche. La TOS può inoltre prevenire le fratture nelle donne con bassa densità ossea e/o osteoporosi accertata, ma l'evidenza a tal proposito è limitata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo l'applicazione di un cerotto transdermico contenente estradiolo, la concentrazione terapeutica di estradiolo viene raggiunta in 3 ore e mantenuta tale per l'intero periodo di applicazione del cerotto (7 giorni). Il picco di concentrazione plasmatica dell'estradiolo (C_{max}) va da 59 a 155 pg/ml (media geometrica 92 pg/ml) e l' AUC_{0-168h} è stata stimata tra 2478 e 10694 ore*pg/ml (media geometrica = 5188 h*pg/ml). La concentrazione plasmatica media (C_{media}) è di 42 pg/ml (intervallo: 20-145 pg/ml) e la media C_{pre} (concentrazione prima dell'applicazione del cerotto successivo) è di 29 pg/ml. Dopo la rimozione del cerotto, le concentrazioni di estradiolo tornano a valori precedenti al trattamento (sotto i 10 pg/ml) entro 12 ore.

Con la somministrazione a livello transdermico di FemSeven 75 si evita l'effetto di primo passaggio epatico e l'estradiolo raggiunge il circolo ematico direttamente in forma immodificata ed a livelli fisiologici.

Con l'uso di FemSeven 75 i livelli di estradiolo raggiunti sono sovrapponibili a quelli fisiologici della fase follicolare precoce.

L'estradiolo viene metabolizzato prevalentemente nel fegato. I metaboliti primari sono l'estrone e l'estriolo ed i loro coniugati (glucoronide e solfato). L'estradiolo viene escreto nelle urine soprattutto come glucoronide e solfato. L'escrezione urinaria ritorna ai livelli precedenti al trattamento entro 24 ore dalla rimozione del cerotto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi sugli animali con estradiolo hanno mostrato gli effetti estrogenici attesi.

Non esistono dati preclinici rilevanti per il medico prescrittore in aggiunta a quelli già inclusi negli altri paragrafi dell'RCP (vedere in particolare paragrafo 4.6).

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Parete dorsale: strato trasparente di polietilene tereftalato (PET).

Matrice adesiva: copolimero di stirene-isoprene-stirene, esteri di glicerina di resine completamente idrogenate.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il confezionamento primario consiste in una bustina sigillata, di foglio laminare di carta per alimenti/polietilene/alluminio/etilene copolimero.

Confezioni: astuccio da 4 e da 12 cerotti.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento/la manipolazione

Dopo la rimozione del cerotto dalla bustina plasticata, staccare le due parti dallo strato protettivo. Cercare di evitare di toccare la matrice adesiva. Attaccare la parte adesiva dal basso verso l'alto sul gluteo destro o sinistro in una zona di pelle pulita ed asciutta. Premere il cerotto sulla pelle con il palmo della mano per almeno 30 secondi, per garantire la massima adesività alla pelle.

Si raccomanda che i siti di applicazione siano puliti, asciutti ed in aree della pelle intatte nella zona al di sotto della vita. FemSeven 75 non deve essere applicato sul seno o nelle zone limitrofe. Dopo aver rimosso il cerotto esaurito, ripiegarlo e buttarlo via con i rifiuti solidi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Theramex Ireland Limited
Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock
Dublino 1, D01 YE64
Irlanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FemSeven 75 - 4 cerotti transdermici 22,5 cm² (75 mcg/die) - A.I.C. 029966049

FemSeven 75 - 12 cerotti transdermici 22,5 cm² (75 mcg/die) - A.I.C. 029966037

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

31.07.1997 / 14.12.2000

10. DATA DI REVISIONE (PARZIALE) DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco