

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

#### COMBISEVEN

50 microgrammi/10 microgrammi/24 ore,  
cerotto transdermico

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Fase 1

Ciascun cerotto di 15 cm<sup>2</sup> contiene 1,5 mg di estradiolo emiidrato e rilascia 50 microgrammi di estradiolo nelle 24 ore.

#### Fase 2

Ciascun cerotto di 15 cm<sup>2</sup> contiene 1,5 mg di estradiolo emiidrato e 1,5 mg di levonorgestrel e rilascia 50 microgrammi di estradiolo e 10 microgrammi di levonorgestrel nelle 24 ore.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotto transdermico, di forma ottagonale, trasparente, flessibile e con bordo arrotondato, fissato su una pellicola protettiva asportabile di grandezza superiore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso transdermico.

Applicare Combiseven una volta alla settimana, cioè sostituire il cerotto ogni 7 giorni. Combiseven è una terapia ormonale sostitutiva sequenziale continua, senza alcuna fase di interruzione del trattamento stesso: quando si toglie un cerotto, deve essere immediatamente applicato quello successivo.

Ciascun ciclo di terapia con Combiseven consiste nell'applicazione successiva di due cerotti transdermici contenenti estradiolo (Fase 1) e poi di due cerotti transdermici contenenti estradiolo e levonorgestrel (Fase 2).

Deve essere osservato il seguente ciclo di terapia:

- un cerotto di Fase 1 una volta alla settimana per le prime due settimane
- un cerotto di Fase 2 una volta alla settimana per le seguenti due settimane

In donne che non sono in terapia ormonale sostitutiva o che cambiano da una terapia ormonale sostitutiva combinata continua con un altro prodotto, il trattamento può essere iniziato in qualsiasi giorno.

In donne che provengono da una terapia ormonale sostitutiva sequenziale, il trattamento deve iniziare il giorno successivo al completamento del ciclo precedente.

Per l'inizio del trattamento dei sintomi post-menopausali, e per il prosieguo del trattamento stesso, deve essere impiegata la dose minima efficace; il trattamento deve avere la minima durata possibile. (vedere paragrafo 4.4).

#### Modo di somministrazione

Combiseven deve essere applicato sulla cute pulita, asciutta, sana (non deve essere irritata e deve essere priva di escoriazioni), senza creme, lozioni o altri prodotti oleosi.

Combiseven deve essere applicato su una zona della cute che sia priva di pieghe, ad esempio sui glutei o sui fianchi, e che non sia soggetta allo sfregamento degli abiti (evitare l'applicazione nella zona della vita e di indossare abiti stretti che potrebbero staccare il cerotto).

**Combiseven non deve essere mai applicato sul seno o vicino al seno.** E' consigliabile evitare di applicare il cerotto sulla stessa zona per due volte di seguito. Deve trascorrere almeno una settimana tra un'applicazione e l'altra sulla stessa zona.

Dopo aver aperto la bustina, rimuovere una metà della pellicola protettiva, facendo attenzione a non toccare con le dita la parte adesiva del cerotto transdermico. Applicare direttamente sulla cute. A questo punto rimuovere l'altra metà della pellicola protettiva e premere il cerotto fortemente con il palmo della mano per almeno 30 secondi, soprattutto sui bordi. La pressione ed il calore della mano sono fondamentali per assicurare il massimo potere adesivo.

E' possibile fare la doccia o il bagno senza togliere il cerotto transdermico.-

Se il cerotto dovesse staccarsi prematuramente, prima dei 7 giorni (a causa di intensa attività fisica, eccessiva sudorazione, sfregamento degli abiti), rimuovere il cerotto e sostituirlo con uno nuovo della stessa fase. Per favorire la compliance si suggerisce 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 da sospensione o di spotting.

Una volta applicato, il cerotto transdermico non deve essere esposto alla luce del sole.

La rimozione del cerotto transdermico deve essere fatta lentamente per evitare di irritare la cute. Se una parte dell'adesivo dovesse rimanere sulla pelle, questa può essere rimossa strofinando delicatamente con una crema o con una lozione oleosa.

Dopo l'uso, piegare in due Combiseven (con la parte adesiva rivolta verso l'interno) e gettarlo in un normale raccoglitore di rifiuti solidi.

### 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 (come 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, grave insufficienza epatica o in pazienti con storia di patologie epatiche dove i test 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 di impiego

Per il trattamento dei sintomi post-menopausali, la terapia ormonale sostitutiva (TOS) deve essere iniziata solo per i sintomi che hanno un impatto negativo sulla qualità della vita. In tutti i casi, deve essere effettuata un'attenta valutazione dei rischi e benefici della terapia stessa con cadenza almeno annuale, e la terapia deve essere proseguita solo fintantoché i benefici sono maggiori dei rischi.

I dati relativi ai rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa precoce sono limitati. Tuttavia, dato il basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, l'equilibrio tra benefici e rischi per queste donne può essere più favorevole rispetto a quello per le donne più anziane.

#### 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 (vedi "Tumore al seno" sotto). Devono essere eseguite indagini mediche che comprendano l'impiego di opportuni strumenti di diagnostica per immagini, ad esempio 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 Combiseven, 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.

#### Ragioni per l'immediata interruzione della terapia

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 endometriale e carcinoma

- Nelle donne con utero intatto, il rischio di iperplasia e di carcinoma endometriale è aumentato quando gli estrogeni vengono somministrati da soli per un periodo di tempo prolungato. L'aumento del rischio riportato per il carcinoma endometriale fra le donne che assumono solo estrogeni aumenta da 2 a 12 volte rispetto a quello delle donne non in terapia, in base alla durata del trattamento e alla dose di estrogeni assunta (vedere paragrafo 4.8). Una volta interrotto il trattamento, il rischio resta elevato per almeno 10 anni.
- Nelle donne non isterectomizzate, l'aggiunta di un progestinico ciclico per almeno 12 giorni per ciclo di 28 giorni o una terapia continua estroprogestinica combinata impedisce il rischio eccessivo associato alla TOS con soli estrogeni.
- Emorragie da sospensione e spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se l'emorragia da sospensione e lo 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.

#### Tumore al seno

Le evidenze generali suggeriscono un aumento del rischio di tumore al seno nelle donne che assumono una TOS estroprogestinica combinata ed eventualmente anche una TOS a base di soli estrogeni, che dipende dalla durata dell'assunzione della TOS.

Lo studio clinico randomizzato, controllato con placebo, studio Women's Health Initiative (WHI), e gli studi epidemiologici hanno riportato un aumento del rischio di tumore al seno in donne che assumono una TOS estroprogestinica combinata, che risulta evidente dopo circa 3 anni (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio eccessivo risulta evidente entro qualche anno di utilizzo, ma ritorna ai valori del basale in qualche anno (al massimo cinque) dopo l'interruzione del trattamento.

La TOS, in particolare il trattamento estroprogestinico combinato, aumenta la densità delle immagini mammografiche, che può incidere negativamente sul rilevamento radiologico di tumore al seno.

### Cancro dell'ovaio

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

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

### Tromboembolia venosa

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) è associata ad un rischio di 1,3-3 volte più elevato di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. E' più probabile che tale patologia si manifesti nel primo anno di TOS che non più tardi (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con stati di trombofilia nota hanno un rischio aumentato di tromboembolia venosa (TEV) e la terapia ormonale sostitutiva (TOS) può aumentare questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in queste pazienti. (vedere paragrafo 4.3).

I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la tromboembolia venosa comprendono uso di estrogeni, età avanzata, interventi chirurgici importanti, immobilizzazione prolungata, obesità (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), gravidanza/periodo post-parto, lupus eritematoso sistemico (SLE) e cancro. Non esiste un'opinione prevalente sul possibile ruolo delle vene varicose nella tromboembolia venosa. Come in tutti i pazienti in fase post-operatoria, devono essere prese in considerazione misure profilattiche atte a prevenire la tromboembolia venosa conseguente ad intervento chirurgico. Se è prevista un'immobilizzazione prolungata a seguito di intervento chirurgico elettivo, si raccomanda una temporanea sospensione della terapia ormonale sostitutiva 4 - 6 settimane prima dell'intervento. Il trattamento non deve essere ripreso fino a che la donna non abbia recuperato completamente la mobilità.

Nelle donne con anamnesi negativa per tromboembolia venosa, ma con un parente di primo grado che ha sofferto di trombosi in giovane età, può essere proposto uno screening dopo attenta indicazione dei suoi limiti (solo una percentuale di difetti trombofilici viene identificata dallo screening).

Se viene individuato un difetto trombofilico che segrega con trombosi nei membri della famiglia, o se il difetto è "grave" (ad esempio, carenze di antitrombina, proteina S o proteina C, oppure un'associazione di difetti), la TOS è controindicata.

Nelle donne già in trattamento cronico con anticoagulanti occorre prendere in attenta considerazione il rapporto rischio/beneficio dell'impiego della TOS.

Se si manifesta TEV dopo aver iniziato la terapia, il farmaco deve essere sospeso. Le pazienti devono essere avvisate di contattare immediatamente il proprio medico in caso di potenziali sintomi di tromboembolia (per esempio gonfiore doloroso ad una gamba, improvviso dolore al petto, dispnea).

### Malattia coronarica cardiaca (CAD)

Dagli studi clinici randomizzati controllati non esistono evidenze di una protezione contro l'infarto miocardico nelle donne con o senza CAD già in atto che ricevono una TOS estroprogestinica o di soli estrogeni.

Il rischio relativo di una CAD durante l'impiego di una TOS estroprogestinica combinata è lievemente maggiore. Poiché il rischio basale assoluto di CAD dipende in misura elevata dall'età, il numero di casi supplementari di CAD dovuta all'uso di estroprogestinici è molto basso nelle donne sane vicine alla menopausa, ma aumenta con l'avanzare dell'età.

### Ictus ischemico

La terapia estroprogestinica combinata e quella a base di soli estrogeni sono associate a un aumento del rischio di ictus ischemico di 1,5 volte. Il rischio relativo non varia con l'età o il tempo intercorso dalla manifestazione della menopausa. Tuttavia, poiché il rischio basale di ictus è fortemente correlato all'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che usano una TOS aumenterà con l'avanzare degli anni (vedere paragrafo 4.8).

### Altre condizioni

Poiché gli estrogeni possono provocare ritenzione idrica, 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'impiego della TOS non migliora la funzione cognitiva. C'è una certa evidenza dallo studio WHI di un aumento di rischio di probabile demenza in donne che iniziano l'assunzione di TOS continua combinata o di soli estrogeni dopo i 65 anni.

## **4.5 Interazioni 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 il citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (ad esempio fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e gli anti-infettivi (ad 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 contenenti erba di S. Giovanni (*Hypericum Perforatum*) possono causare induzione del metabolismo degli estrogeni e progestinici.

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

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

#### 4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza:

Combiseven non è indicato durante la gravidanza. Se si verifica una gravidanza durante il trattamento con Combiseven, quest'ultimo deve essere immediatamente interrotto. Clinicamente, i dati ottenuti su un gran numero di donne esposte indicano che levonorgestrel non ha effetti collaterali sul feto.

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici su donne gravide esposte involontariamente ad una combinazione di estrogeni e progestinici hanno indicato che non si manifesta alcun effetto teratogeno o fetotossico.

#### Allattamento

Combiseven non è indicato durante l'allattamento.

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

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente (> 10%) negli studi clinici durante il trattamento con Combiseven sono state reazioni nel sito di applicazione. Tali reazioni sono solitamente scomparse 2 – 3 giorni dopo la rimozione del cerotto.

Altri potenziali effetti indesiderati sistemici sono quelli comunemente osservati con trattamenti estrogenici e progestinici.

| Classificazione per sistemi e organi (ad esempio, livello di classificazione per sistemi e organi MedDRA) | Comune (> 1/100, < 1/10)              | Non comune (>1/1000, < 1/100)                                                                                | Raro (> 1/10.000, < 1/1000)                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Organismo nel suo insieme                                                                                 | Cefalea, mastodinia                   | Ritenzione di liquidi, edema, aumento/perdita di peso, affaticamento, capogiro, crampi alla gamba, emicrania |                                             |
| Patologie gastrointestinali                                                                               | Nausea, vomito                        | Stomaco gonfio, crampi addominali                                                                            | Colelitiasi, ittero colestatico             |
| Patologie cardiovascolari                                                                                 |                                       | Ipertensione                                                                                                 |                                             |
| Patologie dell'apparato riproduttivo                                                                      | Metrorraggia da sospensione, spotting | Dismenorrea, iperplasia dell'endometrio, tumori benigni al seno                                              | Aumento delle dimensioni di fibromi uterini |

|                       |                                  |  |             |
|-----------------------|----------------------------------|--|-------------|
| Disturbi psichiatrici | Aumento/diminuzione della libido |  | Depressione |
|-----------------------|----------------------------------|--|-------------|

### Rischio di tumore al seno

Un aumento del rischio fino a due volte di diagnosi di tumore al seno è segnalato nelle donne che assumono la terapia estroprogestinica combinata per più di 5 anni.

L'aumento del rischio per le donne che fanno uso della terapia con soli estrogeni è sostanzialmente inferiore a quello riscontrato nelle pazienti che assumono combinazioni estroprogestiniche.

Il livello di rischio dipende dalla durata dell'assunzione (vedere paragrafo 4.4).

Vengono presentati i risultati del più ampio studio clinico randomizzato, controllato con placebo (studio WHI) e del più ampio studio epidemiologico (MWS).

### **Studio MWS (Million Women Study): rischio aggiuntivo stimato di tumore al seno dopo un'assunzione di 5 anni**

| Intervall<br>o di età<br>(anni)                                                                                                                                                                                                                                                        | Ulteriori casi per<br>1.000 pazienti mai<br>sottoposte a TOS in<br>un periodo di 5<br>anni*2 | Rapporto di<br>rischio e IC<br>al 95% | Ulteriori casi per 1.000 pazienti sottoposte a<br>TOS in un periodo di 5 anni<br>(IC al 95%) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TOS di soli estrogeni</b>                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                              |                                       |                                                                                              |
| 50-65                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 9-12                                                                                         | 1,2                                   | 1-2 (0-3)                                                                                    |
| <b>TOS estroprogestinica combinata</b>                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                              |                                       |                                                                                              |
| 50-65                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 9-12                                                                                         | 1,7                                   | 6 (5-7)                                                                                      |
| #Rapporto di rischio complessivo. Il rapporto di rischio non è costante, ma aumenterà con la durata di assunzione.<br>Nota: Poiché l'incidenza di fondo del tumore al seno differisce fra i paesi dell'UE, anche il numero di casi aggiuntivi di tumore al seno cambia in proporzione. |                                                                                              |                                       |                                                                                              |

### **Studi WHI statunitensi: rischio aggiuntivo di tumore al seno dopo un'assunzione di 5 anni**

| Intervallo<br>di età<br>(anni)    | Incidenza per 1.000<br>donne nel braccio con<br>placebo in 5 anni | Rapporto di rischio<br>e IC al 95% | Ulteriori casi per 1.000 pazienti<br>sottoposte a TOS in 5 anni (IC al<br>95%) |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CEE di soli estrogeni</b>      |                                                                   |                                    |                                                                                |
| 50-79                             | 21                                                                | 0,8 (0,7 – 1,0)                    | -4 (-6 – 0)*3                                                                  |
| <b>CEE+MPA estroprogestinica‡</b> |                                                                   |                                    |                                                                                |
| 50-79                             | 14                                                                | 1,2 (1,0 – 1,5)                    | +4 (0 – 9)                                                                     |

‡Quando l'analisi è stata ristretta a donne mai sottoposte a TOS prima dello studio, non è stato riscontrato alcun aumento di rischio apparente durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio era maggiore rispetto a quello delle donne non sottoposte al trattamento.

2 \*Presi dai tassi di incidenza basali nei paesi industrializzati

3 \*Studio WHI nelle donne senza utero, che non hanno mostrato un incremento del rischio di tumore al seno

### Rischio di tumore endometriale

Donne con utero in fase postmenopausale

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

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

A seconda della durata dell'uso di soli estrogeni e della dose di estrogeni, negli studi epidemiologici l'aumento del rischio di tumore endometriale variava fra 5 e 55 casi supplementari diagnosticati ogni 1.000 donne tra i 50 e i 65 anni.

L'aggiunta di un progestinico alla terapia con soli estrogeni per almeno 12 giorni per ogni ciclo può impedire questo aumento del rischio. Nel Million Women Study, l'assunzione della TOS combinata (sequenziale o continua) per cinque anni non ha aumentato il rischio di tumore endometriale (RR di 1,0 (0,8-1,2)).

### **Cancro dell'ovaio**

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

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

### **Rischio di tromboembolia venosa**

La TOS è associata a un rischio relativo di sviluppo di tromboembolia venosa (TEV) (trombosi venosa profonda o embolia polmonare) 1,3-3 volte più elevato. Il verificarsi di tale evento è più probabile nel primo anno di assunzione della terapia ormonale (vedere paragrafo 4.4). Vengono presentati i risultati degli studi WHI:

#### **Studi WHI: rischio aggiuntivo di tromboembolia venosa dopo un'assunzione di 5 anni**

| Intervallo di età (anni)              | Incidenza per 1.000 donne nel braccio con placebo in 5 anni | Rapporto di rischio e IC al 95% | Ulteriori casi per 1.000 pazienti che assumono la TOS |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Solo estrogeni per via orale*4        |                                                             |                                 |                                                       |
| 50-59                                 | 7                                                           | 1,2 (0,6-2,4)                   | 1 (-3-10)                                             |
| TOS estroprogestinica combinata orale |                                                             |                                 |                                                       |
| 50-59                                 | 4                                                           | 2,3 (1,2-4,3)                   | 5 (1-13)                                              |

### **Rischio di coronaropatia**

Il rischio di una coronaropatia è lievemente maggiore nelle pazienti che assumono la TOS estroprogestinica combinata oltre l'età di 60 anni (vedere paragrafo 4.4).

### **Rischio di ictus ischemico**

L'uso della terapia a base di soli estrogeni e di quella estroprogestinica è associato a un aumento del rischio relativo di ictus ischemico di 1,5 volte. Il rischio di ictus emorragico non è aumentato durante l'utilizzo della TOS.

Il rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata dell'assunzione, ma, poiché il rischio basale è fortemente correlato all'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che usano una TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.4).

#### **Studi WHI accorpati: rischio aggiuntivo di ictus ischemico\*5 dopo un'assunzione di 5 anni**

| Intervallo di età (anni) | Incidenza per 1.000 donne nel braccio con placebo in 5 anni | Rapporto di rischio e IC al 95% | Ulteriori casi per 1.000 pazienti sottoposte a TOS in un periodo di 5 anni |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 50-59                    | 8                                                           | 1,3 (1,1 1,6)                   | 3 (1-5)                                                                    |

4 \*Studio in donne senza utero

5\*non è stata effettuata alcuna differenziazione fra ictus ischemico ed emorragico.

Altre reazioni avverse sono state riportate durante trattamento estroprogestinico:

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

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Con la somministrazione transdermica è improbabile il verificarsi di un sovradosaggio significativo. I sintomi da sovradosaggio sono generalmente tensione mammaria, rigonfiamento addominale/pelvico, ansietà, irritabilità; nausea e vomito. Comunque, in tal caso, è sufficiente rimuovere il cerotto transdermico.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica:

Progestinici ed estrogeni per somministrazione sequenziale

Codice ATC: G03FB 09

Uso transdermico

Estradiolo: 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.

Levonorgestrel: poiché gli estrogeni stimolano la crescita dell'endometrio, l'attività incontrastata degli estrogeni aumenta il rischio di iperplasia dell'endometrio e di cancro. L'aggiunta di levonorgestrel, progestinico di sintesi, riduce fortemente il rischio indotto dall'estrogeno di iperplasia dell'endometrio in donne non isterectomizzate.

Durante il trattamento con Combiseven, il miglioramento dei sintomi menopausali è stato ottenuto nelle prime settimane di trattamento.

Dopo 1 anno di terapia, l'82,7% delle donne con sanguinamento hanno riferito regolare sospensione del sanguinamento. Il giorno di comparsa è risultato generalmente costante, 1-2 giorni prima del termine del ciclo di terapia, con durata media di 4-5 giorni. La percentuale di donne con emorragie da sospensione e/o spotting è risultata del 17,3%. Durante i 13 cicli di terapia, il 19,4% delle donne trattate è rimasta in amenorrea.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Con la somministrazione transdermica non si verifica effetto di primo passaggio epatico come osservato con la somministrazione orale; l'estradiolo raggiunge il circolo ematico in forma imm modificata e in quantità fisiologiche. Le concentrazioni terapeutiche di estradiolo sono comparabili con quelle osservate nella fase follicolare dell'ovulazione.

Dopo l'applicazione del sistema transdermico contenente solo estradiolo (Fase 1), le concentrazioni terapeutiche di estradiolo vengono raggiunte nel giro di 4 ore; queste concentrazioni vengono mantenute per l'intero periodo di applicazione del cerotto transdermico (7 giorni). Quando l'estradiolo viene somministrato contemporaneamente al levonorgestrel (Fase 2), la farmacocinetica dell'estradiolo rimane inalterata.

Le concentrazioni plasmatiche di picco ( $C_{max}$ ) di estradiolo sono comprese tra 58 e 71 pg/ml, la concentrazione plasmatica media ( $C_{av}$ ) è compresa tra 29 e 33 pg/ml e la concentrazione plasmatica di valle ( $C_{pre}$ ) è circa 21 pg/ml durante entrambe le fasi di trattamento. Dopo la rimozione del cerotto transdermico, le concentrazioni dell'estradiolo ritornano ai loro valori di base entro 12 – 24 ore.

Dopo l'applicazione del sistema transdermico contenente estradiolo e levonorgestrel alla dose di 10 mcg/giorno (Fase 2), la massima concentrazione plasmatica di levonorgestrel ( $C_{max}$ ) è compresa tra 156 e 189 pg/ml e viene raggiunta entro 63 – 91 ore ( $t_{max}$ ). La concentrazione plasmatica media di levonorgestrel ( $C_{av}$ ) in un periodo di 7 giorni è tra 121 e 156 pg/ml e la concentrazione di valle ( $C_{pre}$ ) è 118 pg/ml. L'emivita del levonorgestrel dopo applicazione transdermica è circa 28 ore (minimo: 16 ore, massimo: 42 ore).

Dopo assorbimento percutaneo, il levonorgestrel è legato alle proteine plasmatiche, in particolare albumina (50%), e SHBG (47,5%). L'affinità per il SHBG è più elevata rispetto ad altri progestinici comunemente utilizzati.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi su animali con estradiolo e levonorgestrel hanno mostrato effetti estrogenici e gestagenici attesi.

Non esistono dati preclinici di rilevanza per il proscrittore, in aggiunta a quelli riportati in altre sezioni del RCP (vedere in particolare sezione 4.6).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Strato posteriore: foglio trasparente di Polietilene tereftalato (PET).

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

Pellicola protettiva: foglio siliconato trasparente di polietilene tereftalato (PET).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 30°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascun cerotto transdermico di fase 1 o di fase 2 è contenuto in una bustina singola (Carta/PE/alluminio/etilene copolimero). Ciascun astuccio contiene 4 o 12 bustine che contengono 2 cerotti di fase 1 e 2 cerotti di fase 2 o 6 cerotti di fase 1 e 6 cerotti di fase 2.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Vedere il paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione".

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

Theramex Ireland limited

3rd Floor, Kilmore House, Park Lane,

D01YE64 Spencer Dock - Dublino 1

Dublino

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

4 cerotti transdermici – AIC n. 035392012

12 cerotti transdermici – AIC n. 035392024

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

12 Febbraio 2002 / 29 Novembre 2012

**10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco