

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EPIESTROL 25 microgrammi/24 ore cerotti transdermici  
EPIESTROL 50 microgrammi/24 ore cerotti transdermici  
EPIESTROL 100 microgrammi/24 ore cerotti transdermici

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico contiene, come principio attivo, estradiolo nelle seguenti quantità:

EPIESTROL 25 microgrammi: 2mg  
EPIESTROL 50 microgrammi: 4mg  
EPIESTROL 100 microgrammi: 8mg

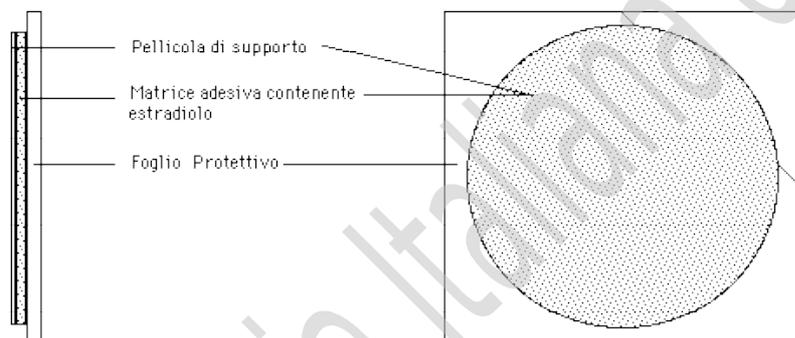
### 3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Un cerotto transdermico è costituito da una pellicola di supporto trasparente leggermente opaca, una matrice adesiva contenente estradiolo ed un foglio protettivo che deve essere rimosso prima dell'uso.

La composizione dei 3 sistemi (Epiestrol 25 microgrammi, 50 microgrammi, 100 microgrammi) per unità di area è identica. I tre diversi dosaggi di EPIESTROL differiscono fra loro sia per quanto riguarda l'area della superficie sia per quanto riguarda la liberazione giornaliera in vivo del principio attivo.

*Rappresentazione grafica:*



	EPIESTROL		
	25	50	100
Superficie (area di rilascio)	9 cm <sup>2</sup>	18 cm <sup>2</sup>	36 cm <sup>2</sup>
Rilascio nominale giornaliero di estradiolo ( <i>in vivo</i> ):	25 µg	50 µg	100 µg

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

EPIESTROL 25, 50, 100

**Terapia ormonale sostitutiva (TOS) dei sintomi derivanti da deficienza estrogenica in donne ad almeno 6 mesi dall'ultima mestruazione.**

EPIESTROL 50, 100

Terapia di seconda scelta per la prevenzione dell'osteoporosi in donne in postmenopausa, ad alto rischio di future fratture che presentano intolleranze o controindicazioni specifiche ad altri farmaci autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi (Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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

## 4.2. Posologia e modo di somministrazione

### • POSOLOGIA

Il trattamento viene normalmente iniziato con 1 cerotto di EPIESTROL 50 da applicare due volte alla settimana in modo da assicurare una somministrazione continua di ormone. Il cerotto deve essere rimosso dopo 3 o 4 giorni e sostituito con un cerotto nuovo. EPIESTROL è disponibile in tre dosaggi: 25, 50 e 100.

Il dosaggio deve essere adattato individualmente durante il trattamento in base all'efficacia o ai sintomi di sovradosaggio (es. tensione mammaria e/o sanguinamento vaginale). Per l'inizio e la continuazione del trattamento dei sintomi postmenopausali, deve essere usata la dose efficace più bassa per il periodo di trattamento più breve possibile (vedere anche paragrafo 4.4).

Nel caso di effetti indesiderati o sintomi di sovradosaggio (es. tensione mammaria e/o sanguinamento vaginale), la dose deve essere ridotta.

Non dovrebbe essere superata la dose massima di 100 µg al giorno.

Per la terapia di mantenimento si dovrebbe impiegare la dose minima efficace.

EPIESTROL viene usato generalmente per un trattamento ciclico di 3 settimane (6 applicazioni) seguito da una settimana senza terapia. Durante questa settimana possono manifestarsi sanguinamenti vaginali.

Un trattamento continuo, non ciclico, è consigliabile in donne isterectomizzate oppure nei casi in cui severi sintomi da carenza estrogenica ricompaiono durante gli intervalli senza terapia.

EPIESTROL dovrebbe essere associato ad un progestinico almeno nelle donne con utero intatto, secondo le indicazioni del medico, per esempio come indicato nel seguente schema:

Nelle donne con utero intatto si deve somministrare anche un progestinico approvato per il trattamento aggiuntivo all'estrogeno per almeno 12-14 giorni di ogni mese/ciclo di 28 giorni allo scopo di contrastare lo sviluppo di un'iperplasia o di un carcinoma dell'endometrio dovuti a stimolazione estrogenica (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego)

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

Si possono impiegare tre differenti schemi terapeutici:

*"Ciclico"*

**Epiestrol viene somministrato ciclicamente con un intervallo di sospensione del trattamento, di solito secondo uno schema che prevede 21 giorni di trattamento e 7 giorni di sospensione. Il progestinico solitamente viene normalmente somministrato come terapia aggiuntiva per 12-14 giorni del ciclo. Durante questo periodo può verificarsi sanguinamento da sospensione.**

*"Continuo sequenziale"*

**Epiestrol viene somministrato senza interruzioni. Il progestinico solitamente viene normalmente somministrato come terapia aggiuntiva per 12-14 giorni (o più) di ogni ciclo di 28 giorni in maniera sequenziale. Durante il periodo di sospensione del progestinico può verificarsi sanguinamento da sospensione.**

*"Continuo combinato"*

**Epiestrol ed il progestinico sono somministrati ogni giorno senza interruzione.**

**Il trattamento con EPIESTROL può iniziare in qualsiasi momento nelle donne che non siano già sottoposte ad una TOS. Le donne trattate con una terapia ciclica o sequenziale estrogeno/progestinica devono completare il trattamento in corso prima di iniziare il trattamento con EPIESTROL; il momento più appropriato per iniziare il trattamento con EPIESTROL è il primo giorno di sanguinamento da sospensione.**

**Le donne che stanno già assumendo una terapia continua combinata estrogeno/progestinica possono passare direttamente al trattamento con EPIESTROL.**

### **MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Ogni astuccio contiene 8 sistemi terapeutici transdermici (cerotti) confezionati individualmente in bustine.

Aprire la bustina strappandola a partire dalla tacca segnata ed estrarre il cerotto (non usare forbici per evitare di danneggiare il cerotto).

Ogni cerotto di EPIESTROL è costituito da due parti: il sistema di rilascio transdermico (contenente il principio attivo) e una pellicola di supporto trasparente avente un rilievo circolare poroso e un logo bianco.

Tenere il cerotto tra il pollice e l'indice, nella parte più piccola protettivo della pellicola di supporto trasparente delimitata da una tacca, staccare la parte più grande del foglio protettivo con l'altra mano ed eliminarlo. Evitare di toccare la parte adesiva del cerotto.

Applicare il cerotto sulla cute dei fianchi o della regione lombare o addominale tenendo tra il pollice e l'indice la parte ancora coperta dal foglio protettivo.

Staccare la parte rimanente di foglio protettivo e premere con forza su tutta la superficie del cerotto per circa 10 secondi. Premere con un dito i margini sui bordi del cerotto per garantire una buona adesione.

La pelle nel luogo dell'applicazione deve essere pulita, asciutta, non unta e non deve presentare arrossamenti o irritazioni.

Per l'applicazione devono essere evitate le parti del corpo che formano grosse pieghe durante i movimenti e le zone corporee dalle quali il cerotto potrebbe staccarsi in seguito a movimenti o sfregamenti.

*EPIESTROL non deve essere applicato sul seno.*

I cerotti non devono essere applicati per due volte consecutive nella stessa sede.

EPIESTROL deve essere sostituito due volte alla settimana in modo da assicurare una somministrazione continua di estradiolo. Ad esempio, se la terapia è iniziata il lunedì o il giovedì, il cerotto deve essere sostituito rispettivamente il giovedì o il lunedì successivo.

Seguendo scrupolosamente le istruzioni, sopra indicate, il cerotto dovrebbe aderire alla pelle senza problemi per un periodo di 4 giorni. Se il cerotto dovesse staccarsi è necessaria la sua sostituzione con un nuovo cerotto. La regolare sostituzione del cerotto dovrebbe avvenire comunque secondo lo schema iniziale. Se nel giorno previsto, per dimenticanza, il cerotto non è stato sostituito si deve provvedere al più presto alla sua sostituzione. Si effettuerà in seguito la regolare applicazione di un nuovo cerotto rispettando le date precedentemente fissate. La mancata assunzione di una o più dosi può aumentare la probabilità che si verifichino sanguinamento e rottura da spotting.

Applicando correttamente il cerotto, il bagno o la doccia non dovrebbero comportare problemi; tuttavia potrebbe staccarsi dopo un bagno molto caldo oppure una sauna.

Pagina 3 di 55

Se ciò dovesse succedere dovrà essere sostituito con uno nuovo. Possibilmente la sauna dovrebbe essere programmata per il giorno stabilito per il cambio del cerotto. I cerotti usati devono essere piegati con la parte adesiva all'interno ed eliminati.

#### **4.3. Controindicazioni**

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

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

- Per il trattamento dei sintomi della postmenopausa, la TOS deve iniziare solo in presenza di sintomi che influiscono negativamente sulla qualità della vita. In tutti i casi un'attenta analisi dei rischi e dei benefici dev'essere eseguita almeno su base annuale e la TOS deve essere continuata solo fino a quando i benefici superano i rischi.
- L'evidenza riguardante i rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa prematura è limitata. A causa del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, tuttavia, il bilancio rischi e benefici per queste donne può essere più favorevole che per le donne di età più avanzata.

#### **Esame medico e controlli successivi**

Prima di iniziare o riprendere una TOS, devono essere eseguite da parte del medico un'anamnesi familiare e personale complete. Devono inoltre essere eseguite una visita generale e ginecologica (incluso l'esame di pelvi e seno), guidate dalla storia clinica e dalle controindicazioni ed avvertenze per l'uso.

Durante il trattamento sono raccomandati controlli periodici di frequenza e natura adeguate caso per caso per ogni singola paziente. Le donne dovrebbero nel ricevere indicazioni in merito a quali cambiamenti del loro seno riferire al proprio medico o infermiere/a (vedere di seguito "cancro della mammella").

Indagini cliniche, incluso l'utilizzo di strumenti di imaging appropriati, ad es. la mammografia, devono essere eseguite in linea con i protocolli clinici correntemente accettati e le necessità cliniche del singolo caso.

#### **Condizioni che richiedono un particolare monitoraggio**

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

- leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi;
- fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito);
- fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti (es. familiarità di primo grado per carcinoma mammario);

- ipertensione;
- epatopatie (es. adenoma epatico);
- diabete mellito con o senza interessamento vascolare;
- colelitiasi;
- emicrania o cefalea (grave);
- lupus eritematoso sistemico;
- positività anamnestica per iperplasia endometriale (vedere di seguito);
- epilessia;
- asma;
- otosclerosi.

### **Motivi per un'immediata sospensione del trattamento**

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

- ittero o deterioramento della funzione epatica;
- aumento significativo della pressione arteriosa;
- insorgenza di cefalea di tipo emicranico;
- gravidanza.

### **Iperplasia endometriale e carcinoma**

□ Nelle donne con utero intatto, il rischio di iperplasia endometriale e di carcinoma aumenta se gli estrogeni vengono somministrati da soli per periodi prolungati. L'aumento di rischio di cancro endometriale tra le utilizzatrici di soli estrogeni è da 2 a 12 volte superiore rispetto alle non utilizzatrici, a seconda della durata di trattamento e della dose di estrogeni (vedi paragrafo 4.8). Dopo aver sospeso il trattamento il rischio rimane elevato per almeno 10 anni. L'aggiunta di un progestinico per almeno 12 giorni al mese/ciclo di 28 giorni o la terapia estro-progestinica combinata continua nelle donne non isterectomizzate riduce fortemente questo rischio.

- Per i cerotti che rilasciano più di 50 µg al giorno (come pure per dosi orali di estradiolo > 2 mg e estrogeni equini coniugati > 0,625 mg) la sicurezza endometriale della terapia progestinica aggiuntiva non è stata dimostrata.

□ Sanguinamenti da sospensione e spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se episodi sanguinamenti da sospensione o spotting compaiono qualche tempo dopo l'inizio della terapia o continuano dopo che il trattamento è stato interrotto, le cause di tali eventi devono essere accertate, anche mediante biopsia endometriale, al fine di escludere maligno una neoplasia maligna dell'endometrio.

□ Una stimolazione estrogenica incontrastata può portare alla trasformazione premaligna o maligna di focolari residui di endometriosi. Pertanto, nelle donne sottoposte a isterectomia per endometriosi, l'aggiunta di progestinici alla terapia sostitutiva estrogenica deve essere considerata, soprattutto nei casi di endometriosi residua nota.

### **Cancro della mammella**

*Le evidenze complessive suggeriscono un rischio aumentato di cancro della mammella nelle donne che assumono la TOS estroprogestinica combinata e, forse anche la TOS a base di soli estrogeni, a seconda della durata di assunzione della terapia.*

Terapia estro-progestinica combinata

- La sperimentazione controllata vs. placebo, randomizzata, lo studio Women's Health Initiative (WHI) e studi epidemiologici sono coerenti nel riscontrare un rischio maggiore di cancro al seno nelle donne che assumono per la TOS estrogeno-progestinici combinati, che diventa evidente dopo circa 3 anni (vedi Paragrafo 4.8).

#### Terapia a base di soli estrogeni

- Lo studio WHI non ha rilevato alcun aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne isterectomizzate che utilizzano la TOS a base di soli estrogeni. Studi osservazionali hanno riportato per lo più un rischio leggermente aumentato di diagnosticare ricevere una diagnosi di cancro della mammella, che è sostanzialmente inferiore a quello osservato nelle utilizzatrici di combinazioni estrogeno-progestiniche (vedi paragrafo 4.8).

L'aumento del rischio diviene evidente in alcuni anni di utilizzo ma torna alle condizioni pretrattamento in pochi anni (al massimo cinque) dalla sospensione.

La TOS, in particolare il trattamento estrogeno-progestinico combinato, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che può influire negativamente sulla rilevazione radiologica del cancro 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 TOS è associata a un rischio di 1.3-3 volte di sviluppare il tromboembolismo venoso (VTE), ovvero trombosi venosa profonda o embolia polmonare. L'occorrenza di un tale evento è più probabile che accada nel primo anno di TOS piuttosto che successivamente (vedi Paragrafo 4.8).
- Le pazienti con positività anamnestica per TEV o stati trombofilici noti sono a rischio aumentato di TEV e la TOS può aumentare ulteriormente questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).
- Fattori di rischio generalmente riconosciuti per il TEV includono l'utilizzo di estrogeni, l'età avanzata, l'alta chirurgia, l'immobilizzazione prolungata, l'obesità (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), il periodo di gravidanza/postpartum, il lupus eritematoso sistemico (SLE), e il cancro. Non c'è consenso in merito al possibile ruolo delle vene varicose nel TEV. Come in tutti i pazienti postoperatori, devono essere considerate delle misure profilattiche al fine di prevenire il TEV successivamente a interventi chirurgici. Se è necessario che a un intervento di chirurgia elettiva segua l'immobilizzazione prolungata, si raccomanda di sospendere temporaneamente la TOS per un periodo da 4 a 6 settimane prima dell'intervento. Non ricominciare il trattamento finché la donna non ha recuperato la completa mobilità.
- Nelle donne con anamnesi personale negativa per TEV, ma parente lama che hanno un parente di primo grado con anamnesi positiva per trombosi in giovane età, lo screening può essere proposto dopo aver fornito alla paziente un'accurata

consulenza sulle sue limitazioni (solo una percentuale di difetti trombofilici viene identificata mediante lo screening). Se viene identificato un difetto trombofilico copresente con la trombosi tra i membri della famiglia o se l'alterazione è 'grave' (es. carenza di antitrombina, di proteina S o di proteina C o una combinazione di alterazioni) la TOS è controindicata

- Le donne già trattate con terapia anticoagulante cronica richiedono attenta considerazione del rischio beneficio dell'uso della TOS.
- Se dopo aver iniziato la terapia si sviluppa TEV, il farmaco deve essere sospeso. Le pazienti devono essere state informate di contattare immediatamente il proprio medico qualora riscontrino un potenziale sintomo tromboembolico (ad es. gonfiore doloroso di una gamba, dolore improvviso al torace, dispnea).

### **Patologia cardiaca coronarica (CAD)**

- Gli studi controllati randomizzati non hanno evidenziato alcuna protezione dall'infarto miocardico nelle donne con o senza CAD esistente che hanno ricevuto la TOS estro-progestinica o di soli estrogeni.

#### *Terapia estro-progestinica combinata*

Il rischio relativo di CAD durante l'uso di TOS estro-progestinica combinata aumenta leggermente. Poiché il rischio assoluto in condizioni basali di CAD dipende fortemente dall'età, il numero di casi extra dovuti all'uso di estrogeni + progestinici è molto basso nelle donne sane vicine alla menopausa, ma aumenterà con l'avanzare dell'età.

#### *Terapia di soli estrogeni*

I dati controllati randomizzati non hanno rilevato alcun maggior rischio di CAD nelle donne isterectomizzate che assumono la terapia di soli estrogeni

### **Ictus ischemico**

La terapia estroprogestinica combinata e la terapia a base di soli estrogeni sono associate a un rischio fino a 1,5 volte superiore di ictus ischemico. Il rischio relativo non cambia con l'età o con il tempo dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio di ictus in condizioni basali dipende fortemente dall'età, il rischio globale di ictus nelle donne che utilizzano la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.8).

### **Altre condizioni**

- Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica, e pertanto pazienti con disfunzione renale o cardiaca devono essere accuratamente osservate. Pazienti con insufficienza renale terminale devono essere strettamente osservate poiché si prevede un aumento dei livelli circolanti del principio attivo presente in EPIESTROL.
- Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite strettamente durante terapia estrogenica o TOS poiché in questa condizione sono stati riportati rari casi di importanti aumenti dei trigliceridi plasmatici e conseguente pancreatite a seguito di terapia estrogenica.
- Gli estrogeni aumentano i livelli di globulina legante l'ormone tiroideo (TBG), con conseguente aumento dei livelli circolanti totali di ormone tiroideo misurati dalla proteina legante lo iodio (PBI), dai livelli di T4 (metodo su colonna o dosaggio radioimmunologico) o dai livelli di T3 (dosaggio radioimmunologico). La captazione su resina di T3 risulta ridotta, a riflettere l'aumento di TBG. Le frazioni libere di T3 e T4 non sono modificate. Altre proteine leganti, come la globulina legante i corticosteroidi (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), possono aumentare e determinare un aumento

rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e steroidi sessuali. Le frazioni ormonali libere e biologicamente attive risultano immodificate. Altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa I antitripsina, ceruloplasmina).

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

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

Ritonavir e nelfinavir, sebbene siano noti come forti inibitori, presentano invece proprietà inducenti quando utilizzati in concomitanza con gli ormoni steroidei. Le preparazioni a base di erbe contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono indurre il metabolismo degli estrogeni (e dei progestinici).

Dal punto di vista clinico, un aumentato metabolismo di estrogeni e progestinici può ridurre l'effetto e portare a cambiamenti nel profilo di sanguinamento uterino.

Con l'applicazione transdermica si evita l'effetto di primo passaggio epatico e, pertanto, è possibile che gli estrogeni applicati per via transdermica siano influenzati in misura minore dagli induttori enzimatici rispetto agli estrogeni orali.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento**

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

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

#### Allattamento

EPIESTROL non è indicato durante l'allattamento.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare o sull'uso di macchine.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Più di 700 pazienti sono state trattate con il prodotto durante studi clinici. Circa 10-15% delle pazienti trattate con EPIESTROL negli studi clinici hanno avuto reazioni avverse sistemiche. Tutte queste reazioni erano lievi e transitorie. Tensione mammaria è stata riportata nel 20-35% delle pazienti. Reazioni locali al sito di applicazione, principalmente eritema lieve con o senza prurito, si sono osservati nel 10-25% delle pazienti.

Reazioni avverse gravi associate all'uso della TOS sono inoltre menzionate nella sezione **4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"**.

Nella tabella sottostante delle vengono elencate le reazioni avverse che sono state osservate con EPIESTROL e con altri prodotti per la TOS contenenti 17 $\beta$  estradiolo in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOCs).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comuni, (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comuni, (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rare, (<math>&lt; 1/1.000</math>)</b>
Infezioni ed infestazioni		Candidiasi della vagina	
Disturbi del sistema immunitario		Reazione di ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento o diminuzione del peso corporeo		
Disturbi psichiatrici		Depressione	Ansia Diminuzione o aumento della libido
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Irritabilità	Capogiro	Emicrania Peggioramento di uno stato epilettico
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista	Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie vascolari		Aumento della pressione arteriosa	Tromboembolia venosa
Patologie cardiache		Palpitazioni	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale Nausea Crampi Meteorismo	Dispepsia	Gonfiore Vomito
Patologie epatobiliari		Patologia della colecisti	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Prurito	Eritema nodoso Orticaria	Dermatite allergica da contatto Pigmentazione post-infiammatoria reversibile Prurito generalizzato ed esantema Irsutismo Acne
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo			Crampi muscolari
Patologie dell'apparato	Metrorragia Sanguinament	Dolore	Tumori uterini Dismenorrea

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comuni, (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comuni, (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rare, (<math>&lt; 1/1.000</math>)</b>
riproduttivo e della mammella	o uterino/vaginal e incluso Spotting, Iperplasia endometriale	mammario Tensione mammaria	Secrezione vaginale Sindrome simil mestruale Aumento del volume del seno
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ritenzione idrica con edema Sensazione di pesantezza agli arti inferiori	Edema Coagulazione ematica	Affaticamento, reazioni anafilattiche (a volte nelle pazienti con presenza di anamnesi di reazioni allergiche)

**Il termine MedDRA più appropriato è utilizzato per descrivere una determinata reazione ed i suoi sintomi e le relative condizioni.**

*Altri effetti indesiderati sono stati riportati con l'uso di estradiolo (frequenza non nota)*

Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)

Cancro della mammella<sup>a</sup>

Tumori benigni e maligni estrogeno-dipendenti, per es. cancro dell'endometrio<sup>b</sup>, cancro dell'ovaio<sup>c</sup>

Incremento delle dimensioni dei leiomiomi

#### Patologie del sistema nervoso

Probabile demenza sopra i 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4), corea, esacerbazione dell'epilessia

#### Patologie vascolari

Ictus<sup>f</sup>

Tromboembolismo arterioso, come ad esempio angina e infarto del miocardio<sup>e</sup>. Per ulteriori informazioni vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Tromboembolismo venoso<sup>d</sup>, come ad esempio trombosi venosa profonda della gamba, trombosi venosa pelvica e embolia polmonare. Per ulteriori informazioni vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

#### Patologie gastrointestinali

Pancreatite (in donne con pre-esistente ipertrigliceridemia)

Malattia da reflusso gastro-esofageo

#### Patologie epatobiliari

Funzione epatica anormale, talvolta con ittero

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eritema multiforme

Cloasma

Porpora vascolare

Angioedema

Reazioni sul sito di applicazione: eritema con e senza prurito

Patologie renali e urinarie

Incontinenza urinaria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Mastopatia fibrocistica

### **Rischio di cancro al seno**

- Un aumento fino a 2 volte del rischio di avere diagnosticato un cancro al seno viene riferito nelle donne che assumono la terapia estroprogestinica combinata per un periodo superiore a 5 anni.
- Qualsiasi aumento del rischio nelle utilizzatrici della terapia a base di soli estrogeni è sostanzialmente inferiore rispetto a quello osservato nelle utilizzatrici di combinazioni estroprogestiniche.
- Il livello di rischio dipende dalla durata dell'uso (vedere paragrafo 4.4).
- Di seguito vengono presentati i risultati del più ampio studio randomizzato controllato con placebo (studio WHI) e del più ampio studio epidemiologico (MWS).

### **Million Women study - Rischio aggiuntivo stimato di cancro al seno dopo 5 anni di utilizzo**

Intervallo di età (anni)	Casi aggiuntivi per 1000 donne che non hanno mai utilizzato la TOS per un periodo di 5 anni <sup>1</sup>	Rapporto di rischio e IC al 95% #	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici della TOS in un periodo di 5 anni (IC al 95%)
<b>TOS a base di soli estrogeni</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Estrogeni e progestinici combinati</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

# rischio complessivo relativo globale. Il rischio relativo non è costante ma aumenterà con l'aumentare della durata dell'uso.

Nota: poiché l'incidenza di base del cancro al seno differisce per paese dell'UE, il numero di nuovi casi di cancro al seno è diverso nei paesi dell'UE, il numero di casi aggiuntivi di cancro al seno cambierà anch'esso in proporzione.

Abbiamo infine deciso di includere di nuovo i dati della tabella 2 del Million Women study.

<sup>1</sup> Ripreso dall'incidenza in condizioni basali nei paesi sviluppati

### **Studi WHI per gli Stati Uniti - Rischio aggiuntivo di cancro al seno dopo 5 anni di utilizzo**

Intervallo di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio	Rischio relativo e IC al 95%	Casi aggiuntivi per 1000 la utilizzatrici
--------------------------	--------------------------------------	------------------------------	---

	placebo in un periodo di 5 anni		della TOS in un periodo di 5 anni (IC al 95%)
<b>Terapia a base di estrogeni (CEE)</b>			
<b>50-79</b>	<b>21</b>	<b>0,8 (0,7 -1,0)</b>	<b>-4 (-6 - 0)<sup>2</sup></b>
<b>Terapia estro-progestinica combinata (CEE + MPA)‡</b>			
<b>50-79</b>	<b>17</b>	<b>1,2 (1,0-1,5)</b>	<b>+4 (0-9)</b>

‡Quando l'analisi è stata condotta limitatamente alle donne che non avevano utilizzato la TOS prima dello studio, non è stato rilevato alcun evidente aumento del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni, il rischio è risultato superiore rispetto a quello osservato assunta nelle non utilizzatrici.

<sup>2</sup> Studi WHI su donne senza utero, che non hanno mostrato un aumento del rischio di cancro al seno

### **Rischio di cancro dell'endometrio**

Donne in postmenopausa con utero

Il rischio di cancro dell'endometrio è di circa 5 su ogni 1000 donne con utero che non utilizzano la TOS.

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

A seconda della durata dell'uso di soli estrogeni e della dose di estrogeni, l'aumento del rischio di cancro dell'endometrio riportato nell'ambito degli studi epidemiologici è risultato variare tra 5 e 55 casi extra diagnosticati ogni 1000 donne di età compresa tra 50 e 65 anni.

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

### **Cancro dell'ovaio**

L'uso di una TOS a base di soli estrogeni o di estro-progestinici è stato associato a un lieve aumento del rischio di una diagnosi di cancro dell'ovaio (vedere paragrafo 4.4). Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riscontrato un aumento del rischio di cancro dell'ovaio nelle donne in trattamento con una TOS rispetto alle donne che non ne avevano mai fatto uso (RR 1,43, IC al 95% 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni che seguono una TOS da 5 anni, si registra circa 1 caso aggiuntivo su 2.000 donne trattate. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono una TOS, circa 2 donne su 2.000 riceveranno una diagnosi di cancro dell'ovaio nell'arco di 5 anni.

### **Rischio di tromboembolismo venoso**

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

### **Studi WHI - Rischio addizionale di VTE in un periodo di utilizzo di 5 anni**

Intervallo di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio	Rapporto di rischio & 95%CI#	Ulteriori casi per 1000 pazienti che
--------------------------	--------------------------------------	------------------------------	--------------------------------------

	del placebo nell'arco di 5 anni		hanno assunto la TOS
Terapia a base di soli estrogeni per uso orale <sup>3</sup>			
50-59	7	1,2 (0,6 -2,4)	1 (-3 - 10)
Terapia orale estro-progestinica combinata			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

<sup>3</sup> Studio sulle donne senza utero

### **Rischio di malattia coronarica**

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

### **Rischio di ictus ischemico**

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

### **Studi WHI combinati - Rischio aggiuntivo di ictus ischemico<sup>4</sup> in un periodo di utilizzo di 5 anni**

Intervallo di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo in un periodo di 5 anni	Rischio relativo e IC al 95%	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici della TOS in un periodo di 5 anni
50-59	8	1,3 (1,1 -1,6)	3 (1 - 5)

<sup>4</sup> non è stata effettuata alcuna distinzione tra ictus ischemico e ictus emorragico.

*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*

*<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>*

## **4.9. Sovradosaggio**

Il sovradosaggio è improbabile con l'applicazione transdermica. Nausea, vomito, sonnolenza, capogiri ed arresto del sanguinamento possono verificarsi in alcune donne. Non esiste alcun rimedio specifico ed il trattamento deve essere sintomatico. Il cerotto deve essere rimosso.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica:** Estrogeni naturali e semisintetici, non associati

## **ATC: G03CA03**

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

### Informazioni fornite dagli studi clinici

Alleviamento dei sintomi di deficienza estrogenica e profilo di sanguinamento.

#### Somministrazione ciclica o sequenziale

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

Con la terapia sequenziale, regolare sanguinamento vaginale si è verificato nel 60-90% delle donne e ha avuto una durata media di 3-4 giorni. Il sanguinamento da sospensione è iniziato solitamente dopo l'ultima pillola della fase progestinica. Sanguinamento da rottura e/o spotting sono comparsi nel 10-20% delle donne durante i primi tre mesi di terapia.

#### Somministrazione continua combinata

Si verificava amenorrea nel 90% delle donne durante i primi tre mesi di trattamento.

### Prevenzione dell'osteoporosi

La deficienza estrogenica nella menopausa è associata con un aumento di ricambio osseo ed un declino della massa ossea. L'effetto degli estrogeni sulla densità minerale ossea è dose-dipendente. La protezione sembra essere efficace per tutta la durata del trattamento.

Dopo la sospensione della TOS, la perdita di massa ossea è simile a quella in donne non trattate. I risultati dello studio WHI è di metanalisi di altri studi clinici indicano che l'uso corrente della TOS, da sola o in combinazione con un progestinico, riduce il rischio di frattura dell'anca, delle vertebre e altre fratture osteoporotiche, principalmente nelle donne in buona salute.

La TOS previene le fratture nelle donne aventi bassa densità ossea e/o osteoporosi conclamata, anche se l'evidenza di ciò è limitata.

In studi clinici condotti con Epiestrol dopo due anni di trattamento l'aumento della densità minerale ossea (BMD) nella spina lombare era di  $6.57 \pm 0.87$ .

### Informazioni sui lipidi sierici

Considerando che non è stato dimostrato alcun beneficio nella prevenzione primaria e secondaria della malattia coronarica, la rilevanza clinica delle variazioni prodotte dal profilo lipidico è ignota e la loro importanza ai fini della sicurezza del prodotto è pertanto dubbia.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

L'emivita dell'estradiolo nel plasma è di circa 1 ora. L'estradiolo viene metabolizzato soprattutto nel fegato. I metaboliti più importanti sono estriolo, estrone ed i loro coniugati (glucuronati, solfati), che sono molto meno attivi dell'estradiolo. L'eliminazione dei metaboliti avviene in gran parte per via urinaria sotto forma di glucuronati e solfati. I metaboliti dell'estradiolo passano inoltre attraverso il ciclo enteroepatico nelle feci.

Dopo somministrazione orale la maggior parte dell'estradiolo viene metabolizzata, nell'intestino e nel fegato, in estrone e suoi coniugati prima di raggiungere la circolazione ematica, causando alte concentrazioni non fisiologiche di estrone nel plasma. Le conseguenze di un accumulo cronico di estrone nell'organismo non sono ancora chiare. Tuttavia, è stato dimostrato che la somministrazione orale prolungata di estrogeni induce un aumento della sintesi proteica nel fegato, in particolare del substrato della renina, con conseguente ipertensione.

Dopo l'applicazione cutanea di EPIESTROL l'estradiolo viene rilasciato nella cute dalla matrice adesiva contenente il principio attivo e raggiunge direttamente sistemi di circolazione sistemica, metabolizzazione evitando il metabolismo di primo passaggio nel fegato e, quindi, la stimolazione della sintesi di proteine a livello epatico e l'accumulo di estrone. Di conseguenza, il rapporto estradiolo/estrone nel plasma, che scende a valori inferiori a 1 dopo la menopausa e viene mantenuto costante con gli estrogeni durante la terapia estrogenica sostitutiva orale, ritorna al valore premenopausale 1 con la somministrazione transdermica di estradiolo.

Il rilascio nominale giornaliero *in vivo* di EPIESTROL 25, 50 e 100 è rispettivamente di 25 µg, 50 µg e 100 µg di estradiolo. Il sistema è attivo per 4 giorni.

Dopo l'applicazione di EPIESTROL, le dosi rilasciate raggiungono concentrazioni sieriche fisiologiche di estradiolo corrispondenti a quelle che si osservano nella prima fase follicolare premenopausale, che si mantengono costanti per tutto il periodo di applicazione del cerotto.

Dopo l'applicazione singola di EPIESTROL con un rilascio giornaliero di 100 µg di estradiolo, nelle donne in menopausa vengono raggiunti livelli sierici fisiologici di estradiolo dopo circa 4 ore dall'applicazione e si raggiungono livelli medi massimi di 70 pg/ml. La concentrazione sierica di estradiolo rimane entro i livelli fisiologici della donna in età fertile per i 3-4 giorni di applicazione e ritorna ai livelli di base entro 12 ore dopo la rimozione di EPIESTROL.

I livelli sierici di estradiolo sono proporzionali alla dose somministrata.

In seguito ad applicazioni ripetute di EPIESTROL 25 ad intervalli settimanali, allo steady-state è stato ottenuto un valore  $C_{max}$  di estradiolo di 37 pg/ml.

**La concentrazione media di estradiolo allo steady-state è risultata di 23 pg/ml.**

La  $C_{min}$  di estradiolo allo steady-state è risultata di 12 pg/ml.

In seguito ad applicazioni ripetute di EPIESTROL 50 ad intervalli settimanali, allo steady-state è stato ottenuto un  $C_{max}$  di estradiolo di 61 pg/ml.

**La concentrazione media di estradiolo in condizioni di steady-state è risultata di 40 pg/ml.**

La  $C_{min}$  di estradiolo in condizioni di steady-state è risultata di 20 pg/ml.

In seguito ad applicazioni ripetute di EPIESTROL 100 ad intervalli settimanali, allo steady-state è stato ottenuto un  $C_{max}$  di estradiolo di 117 pg/ml.

**La concentrazione media di estradiolo in condizioni di steady-state è risultata di 79 pg/ml.**

La  $C_{min}$  di estradiolo allo steady-state è risultata di 44 pg/ml.

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

Poiché l'estradiolo è un ormone fisiologico, usato da molti anni in clinica in diverse forme farmaceutiche, ben documentate nella letteratura scientifica, gli studi di tossicità con EPIESTROL sono stati limitati all'esame della tollerabilità locale.

Gli studi di tollerabilità locale nel coniglio, con applicazione singola e ripetuta di EPIESTROL, hanno evidenziato una buona tollerabilità del sistema. Uno studio di sensitizzazione sulla cavia con EPIESTROL non ha dimostrato nessun potenziale di sensitizzazione.

Studi di irritazione cutanea primaria e studi di sensibilizzazione condotti sui copolimeri acrilici, che insieme all'estradiolo costituiscono la matrice adesiva, hanno dimostrato la sicurezza topica di questi componenti somministrati.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Matrice adesiva contenente estradiolo: copolimeri acrilici.

Pellicola di supporto: polietilene tereftalato laccato.

I sistemi transdermici sono coperti da un foglio protettivo trasparente di poliestere che viene staccato prima dell'uso.

## **6.2. Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità farmaceutiche.

## **6.3. Periodo di validità**

Due anni.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

## **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

EPIESTROL deve essere conservato, nelle bustine chiuse, a temperatura inferiore a 25°C.

## **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio di cartone contenente 8 sistemi terapeutici transdermici.

Ogni cerotto è confezionato in una bustina protettiva termosaldata con interno in alluminio.

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

Aprire la bustina strappandola a partire dalla tacca segnata (non usare forbici onde evitare di danneggiare il cerotto) ed estrarre il cerotto. Tenere il cerotto tra il pollice e l'indice, dall'angolo della tacca. Staccare il foglio protettivo con l'altra mano ed eliminarlo.

Evitare di toccare la parte adesiva del cerotto. Applicare il cerotto sulla cute tenendo tra il pollice e l'indice la parte ancora coperta dal foglio protettivo, staccare la parte rimanente di foglio protettivo e premere con forza su tutta la superficie del cerotto per circa 10 secondi. Premere con un dito sui bordi del cerotto per garantire una buona adesione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

ROTTAPHARM S.p.A.  
Galleria Unione, 5  
20122 Milano

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EPIESTROL 25 microgrammi cerotti transdermici: AIC N. 029000015

EPIESTROL 50 microgrammi cerotti transdermici: AIC N. 029000027

EPIESTROL 100 microgrammi cerotti transdermici: AIC N. 029000039

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

Data di prima Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Marzo 1995.

Data di Rinnovo dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Maggio 2010.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EPIESTROL Septem 25 microgrammi/24 ore Cerotto Transdermico

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico contiene:

2,58 mg di estradiolo emidrato equivalente a 2,5 mg estradiolo/11,25 cm<sup>2</sup> rilasciante 25 µg di estradiolo in 24 ore.

Eccipienti

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico. Ogni cerotto transdermico è trasparente, incolore, leggermente opaco, di forma ellittica e con un codice identificativo stampato, coperto da un rivestimento protettivo rettangolare e trasparente.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) dei sintomi da carenza di estrogeni in donne ad almeno 6 mesi dall'ultima mestruazione. L'esperienza in donne al di sopra di 65 anni di età è limitata.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### *Posologia*

EPIESTROL Septem è un cerotto di solo estrogeno da applicare sulla pelle una volta alla settimana in modo da assicurare all'organismo un apporto continuo di estradiolo, il cerotto deve essere rimosso dopo 7 giorni e sostituito con un nuovo cerotto.

EPIESTROL Septem è disponibile in tre dosaggi: EPIESTROL Septem 25, 50, 75.

Per l'inizio e la continuazione del trattamento dei sintomi postmenopausali, deve essere utilizzata la dose minima efficace per il più breve periodo di tempo (vedere anche paragrafo 4.4).

Il trattamento viene normalmente iniziato con EPIESTROL Septem 25.

Se dopo un trattamento di 1-2 mesi con EPIESTROL Septem 25 applicato una volta alla settimana, i sintomi da carenza di estrogeni non risultano neutralizzati, può essere somministrato un dosaggio più elevato.

In caso di effetti indesiderati o di sintomi di sovradosaggio (es. tensione mammaria e/o sanguinamento vaginale), la dose deve essere ridotta.

Nelle donne con utero intatto, deve essere somministrato anche un progestinico approvato come terapia aggiuntiva al trattamento estrogenico per almeno 12-14 giorni di ogni mese/ciclo di 28 giorni allo scopo di contrastare lo sviluppo di un'iperplasia endometriale dovuta a stimolazione estrogenica (vedere paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

A meno che non sia stata precedentemente diagnosticata un'endometriosi, l'aggiunta di un progestinico non è raccomandata nelle donne isterectomizzate.

Nelle donne che non stanno già assumendo una terapia estrogenica, il trattamento con EPIESTROL Septem può essere iniziato in qualsiasi momento. Le donne che stanno già assumendo una terapia ciclica o sequenziale estrogeno/progestinica devono

completare il ciclo di trattamento in corso prima di iniziare il trattamento con EPIESTROL Septem; il momento più appropriato per iniziare il trattamento con EPIESTROL Septem è il primo giorno di sanguinamento da sospensione.

Le donne che stanno già assumendo una terapia continua combinata estrogeno/progestinica possono passare direttamente al trattamento con EPIESTROL Septem.

#### *Modo di somministrazione*

Applicare EPIESTROL Septem sulla cute dei fianchi, del quadrante superiore dei glutei oppure della regione lombare o addominale premendo bene su tutta la superficie del cerotto e lungo i margini per garantire una buona adesione.

La capacità di assorbimento della cute è il fattore che determina la velocità di rilascio di estradiolo da EPIESTROL Septem. L'applicazione su un'area differente (superiore) da quelle raccomandate non è consigliabile, poiché ciò potrebbe influire sul rilascio di estradiolo.

La cute nel punto di applicazione deve essere pulita, asciutta, non unta e non deve presentare arrossamenti o irritazioni. Devono essere evitate le aree del corpo che formano pieghe o che sono sottoposte a sfregamento durante il movimento.

EPIESTROL Septem non deve essere applicato sul seno o vicino ad esso.

I cerotti non devono essere applicati per due volte consecutive sulla stessa parte di pelle.

Se il cerotto viene applicato correttamente aderirà alla pelle senza problemi per il periodo richiesto di 1 settimana. In caso di distacco, il cerotto deve essere sostituito con un cerotto nuovo per il restante periodo della settimana di trattamento. Successivamente, la sostituzione del cerotto deve comunque avvenire regolarmente al fine di ripristinare lo schema iniziale di trattamento della paziente. Analogamente, se il cerotto non viene sostituito nel giorno previsto, è necessario provvedere il prima possibile alla sua sostituzione. In seguito, il cerotto dovrà essere sostituito rispettando le date precedentemente fissate. La mancata applicazione di un nuovo cerotto nel giorno previsto può aumentare la probabilità che si verifichino sanguinamento da rottura e spotting.

Se il cerotto viene applicato correttamente, la paziente può fare il bagno o la doccia. Tuttavia, il cerotto potrebbe staccarsi dopo un bagno molto caldo o una sauna. Se ciò dovesse succedere, il cerotto dovrebbe essere sostituito con uno nuovo (come descritto sopra). Possibilmente, la sauna dovrebbe essere programmata nel giorno stabilito per la sostituzione del cerotto.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Carcinoma mammario pregresso, sospetto o accertato;
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti sospetti o accertati (per es. cancro endometriale);
- Sanguinamento genitale non diagnosticato;
- Iperplasia endometriale non trattata;
- Tromboembolismo venoso in atto o pregresso (trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- Disturbi trombofilici noti (ad es. carenza di proteina C, proteina S, o da antitrombina, vedere sezione 4.4);
- Malattia tromboembolica arteriosa attiva o recente (per es. Angina pectoris, infarto miocardico);
- Epatopatia acuta o storia di epatopatia finché gli esami di funzione epatica non siano tornati nella norma;

- Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- Porfiria.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali, la TOS deve essere iniziata solo in presenza di sintomi che influiscono negativamente sulla qualità della vita. In tutti i casi, deve essere effettuata un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici almeno su base annuale e la TOS deve essere continuata fino a quando i benefici superano i rischi.

Le evidenze riguardanti i rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa prematura sono limitate. Tuttavia, a causa del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il bilancio dei rischi e dei benefici per queste donne può essere più favorevole rispetto a quello per le donne di età più avanzata.

##### Esame medico/controlli successivi

Prima di iniziare o riprendere una TOS, deve essere raccolta l'anamnesi personale e familiare completa e deve essere eseguito un esame obiettivo (includente la valutazione della regione pelvica e del seno), guidato dall'anamnesi clinica e dalle controindicazioni ed avvertenze d'uso. Durante il trattamento sono raccomandati controlli periodici di frequenza e natura adeguate per ogni singola paziente. Le donne dovrebbero ricevere indicazioni in merito a quali cambiamenti del loro seno riferire al proprio medico o infermiere/a (vedere di seguito paragrafo "Cancro al seno"). Le indagini cliniche, incluse tecniche di imaging appropriate come la mammografia, devono essere eseguite in linea con le pratiche di screening attualmente accettate, da modificare all'occorrenza in funzione delle necessità cliniche del singolo caso.

##### Condizioni che richiedono un particolare monitoraggio

Nel caso in cui una delle seguenti condizioni sia presente, si sia verificata in passato e/o si sia aggravata durante la gravidanza o un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere strettamente monitorata. Bisogna tenere conto del fatto che queste condizioni possono ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con EPIESTROL Septem, in particolare:

- Leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi;
- Fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito);
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, es. familiarità di primo grado per carcinoma mammario;
- Ipertensione;
- Epatopatie (es. adenoma epatico);
- Diabete mellito con o senza interessamento vascolare;
- Colelitiasi;
- Emicrania o cefalea (grave);
- Lupus eritematoso sistemico;
- Positività anamnestica per iperplasia endometriale (vedere di seguito);
- Epilessia;
- Asma;
- Otosclerosi.

##### Motivi che richiedono una sospensione immediata del trattamento

La terapia deve essere interrotta nel caso in cui si venga a conoscenza di una controindicazione e nelle seguenti situazioni:

- Ittero o deterioramento della funzionalità epatica;
- Aumento significativo della pressione arteriosa;
- Cefalea di tipo emicranico di nuova insorgenza;
- gravidanza.

#### Iperplasia endometriale e carcinoma

- 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 riferito del rischio di carcinoma endometriale nelle utilizzatrici di soli estrogeni è da 2 a 12 volte superiore rispetto alle non utilizzatrici, a seconda della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Dopo l'interruzione del trattamento, il rischio può rimanere elevato per almeno 10 anni.
- Nelle donne non isterectomizzate, l'aggiunta di un progestinico somministrato ciclicamente per almeno 12 giorni al mese/ciclo di 28 giorni o la terapia estroprogestinica combinata continua previene il rischio in eccesso associato alla TOS a base di soli estrogeni.
- Per i cerotti che rilasciano più di 50 µg/die, la sicurezza endometriale della terapia progestinica aggiuntiva non è stata dimostrata.
- Sanguinamenti da rottura e spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se sanguinamenti da rottura o spotting compaiono qualche tempo dopo l'inizio della terapia o continuano dopo che il trattamento è stato interrotto, le cause di tali eventi devono essere accertate, anche mediante biopsia endometriale, al fine di escludere una neoplasia maligna dell'endometrio.
- Una stimolazione estrogenica non bilanciata può portare alla trasformazione premaligna o maligna di focolai residui di endometriosi. Pertanto, nelle donne sottoposte a isterectomia per endometriosi, l'aggiunta di progestinici alla terapia sostitutiva estrogenica deve essere considerata nei casi di endometriosi residua nota.

#### Cancro al seno

Le evidenze complessive suggeriscono un rischio aumentato di cancro al seno nelle donne che assumono la TOS estroprogestinica combinata e, possibilmente, anche la TOS a base di soli estrogeni, a seconda della durata di assunzione della terapia.

#### Terapia estroprogestinica combinata

- Lo studio randomizzato controllato con placebo Women's Health Initiative (WHI) e studi epidemiologici hanno coerentemente riportato un aumento del rischio di cancro al seno nelle donne trattate con estroprogestinici combinati per la TOS, con tale aumento che diventa evidente dopo circa 3 anni (vedere paragrafo 4.8).

#### Terapia a base di soli estrogeni

- Lo studio WHI non ha rilevato alcun aumento del rischio di cancro al seno nelle donne isterectomizzate che utilizzato la TOS a base di soli estrogeni. Studi osservazionali hanno riferito per lo più un rischio leggermente aumentato di ricevere una diagnosi di cancro al seno, che è sostanzialmente inferiore a quello osservato nelle utilizzatrici di combinazioni estroprogestiniche (vedere paragrafo 4.8).

L'aumento del rischio diventa evidente entro alcuni anni di utilizzo, ma ritorna ai livelli basali nell'arco di alcuni anni (al massimo cinque) dopo l'interruzione del trattamento.

La TOS, soprattutto la terapia estroprogestinica combinata, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che può interferire negativamente con la rilevazione radiologica del cancro al seno.

### Cancro ovarico

Il cancro ovarico è molto più raro del cancro al seno. L'evidenza epidemiologica ottenuta da una grande meta-analisi suggerisce un leggero aumento del rischio nelle donne sottoposte ad una terapia ormonale sostitutiva a base di soli estrogeni o una TOS estrogeno-progestinica combinata, che si manifesta entro 5 anni di utilizzo e diminuisce nel tempo dopo l'interruzione. Alcuni altri studi, tra cui lo studio WHI, suggeriscono che l'uso della terapia ormonale sostitutiva combinata può essere associato ad un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

### Tromboembolia venosa

- La TOS è associata a un rischio 1,3-3 volte superiore di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), ossia trombosi venosa profonda o embolia polmonare. L'insorgenza di tale evento è più probabile nel primo anno di TOS rispetto ai successivi anni di trattamento (vedere paragrafo 4.8).
- Le pazienti con un precedente caso di TEV o con stati trombofilici noti sono a rischio aumentato di TEV e la TOS può aumentare ulteriormente questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).
- I fattori di rischio generalmente riconosciuti per TEV includono l'uso di estrogeni, l'età avanzata, la chirurgia maggiore, l'immobilizzazione prolungata, l'obesità (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>), la gravidanza/il periodo postpartum, il lupus eritematoso sistemico (LES), e il cancro. A tutt'oggi non vi è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose nella TEV.
- Come in tutti i pazienti postoperatori, devono essere considerate misure profilattiche atte a prevenire la TEV nel periodo che segue l'intervento chirurgico. Se un intervento di chirurgia maggiore deve essere seguito da un periodo di immobilizzazione prolungata, si raccomanda di sospendere temporaneamente la TOS per un periodo di 4-6 settimane prima dell'intervento. Il trattamento non deve essere reintrodotta finché la donna non ha recuperato la completa mobilità.
- Nelle donne con anamnesi personale negativa per TEV ma che hanno un parente di primo grado con anamnesi positiva per trombosi in giovane età, lo screening può essere proposto dopo aver fornito alla paziente un'accurata consulenza sulle sue limitazioni (solo una percentuale di difetti trombofilici viene identificata mediante lo screening). Se viene identificato un difetto trombofilico copresente con la trombosi tra i membri della famiglia o se l'alterazione è 'grave' (es. carenza di antitrombina, di proteina S o di proteina C o una combinazione di alterazioni), la TOS è controindicata.
- Nelle donne che assumono già la terapia anticoagulante cronica, è necessaria un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio dell'uso della TOS.
- Se la TEV si sviluppa dopo l'inizio della terapia, il farmaco deve essere interrotto. Le pazienti devono essere informate di contattare immediatamente il proprio medico non appena notano la comparsa di un potenziale sintomo tromboembolico (es. gamba gonfia e dolente, dolore improvviso al petto, dispnea).

### Malattia coronarica

- Non vi sono evidenze derivate da studi randomizzati controllati che avvalorino un effetto protettivo nei confronti dell'infarto miocardico nelle donne con o senza CAD esistente che hanno ricevuto la TOS estroprogestinica combinata o a base di soli estrogeni.

### *Terapia estroprogestinica combinata*

Durante l'uso della TOS estroprogestinica combinata, il rischio relativo di CAD aumenta leggermente. Poiché il rischio assoluto di CAD in condizioni basali dipende fortemente dall'età, il numero di casi extra di CAD dovuti all'uso di estrogeni+progestinici è molto basso nelle donne sane prossime alla menopausa, ma aumenterà con l'avanzare dell'età.

### *Terapia a base di soli estrogeni*

I dati derivati dagli studi randomizzati controllati non hanno rilevato alcun aumento del rischio di CAD nelle donne isterectomizzate che utilizzano la terapia a base di soli estrogeni.

### Ictus ischemico

La terapia estroprogestinica combinata e la terapia a base di soli estrogeni sono associate a un rischio fino a 1,5 volte superiore di ictus ischemico. Il rischio relativo non cambia con l'età o con il tempo dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio di ictus in condizioni basali dipende fortemente dall'età, il rischio globale di ictus nelle donne che utilizzano la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.8).

### Altre condizioni

- Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica e, pertanto, le pazienti con disfunzione cardiaca o renale devono essere sottoposte ad attenta osservazione.
- Le donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite strettamente durante la terapia estrogenica sostitutiva o la terapia ormonale sostitutiva, poiché sono stati riferiti casi rari di importanti aumenti dei trigliceridi plasmatici che hanno portato a pancreatite in pazienti trattate con la terapia estrogenica che presentavano questa condizione.
- Gli estrogeni aumentano i livelli di globulina legante l'ormone tiroideo (TBG), con conseguente aumento dei livelli circolanti totali di ormone tiroideo misurati dalla proteina legante lo iodio (PBI), dai livelli di T4 (metodo su colonna o dosaggio radioimmunologico) o dai livelli di T3 (dosaggio radioimmunologico). La captazione su resina di T3 risulta ridotta, a riflettere l'aumento di TBG. Le frazioni libere di T4 e di T3 rimangono immutate. Altre proteine leganti, come la globulina legante i corticosteroidi (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), possono risultare aumentate nel siero e determinare un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e di steroidi sessuali. Le frazioni ormonali libere o biologicamente attive sono immutate. Altre proteine plasmatiche possono risultare aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).
- L'uso della TOS non migliora la funzione cognitiva. Alcune evidenze indicano un rischio aumentato di probabile demenza nelle donne che iniziano a utilizzare la TOS combinata continua o la TOS a base di soli estrogeni dopo l'età di 65 anni.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'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, particolarmente il citocromo P450, come anticonvulsivanti (es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e gli antifettivi (rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Il ritonavir e il nelfinavir, sebbene siano noti come forti inibitori, presentano al contrario proprietà di induzione quando usati in concomitanza con ormoni steroidei. Preparati a base di erbe contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono indurre il metabolismo degli estrogeni.

I preparati transdermici, evitando l'effetto di primo passaggio epatico, sono meno influenzati dagli induttori enzimatici rispetto ai preparati orali.

Dal punto di vista clinico un aumentato metabolismo di estrogeni e progestinici può ridurre l'efficacia e comportare modificazioni nel sanguinamento uterino.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

EPIESTROL Septem non è indicato in gravidanza. Se si inizia una gravidanza durante il trattamento con EPIESTROL Septem, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici condotti a tutt'oggi relativamente all'esposizione accidentale del feto agli estrogeni non indicano effetti teratogeni o fetotossici.

##### Allattamento

EPIESTROL Septem non è indicato durante l'allattamento.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Più di 700 pazienti sono stati trattati con questo prodotto medicinale negli studi clinici. Circa il 10-17% delle pazienti trattate con EPIESTROL Septem nell'ambito degli studi clinici ha sviluppato reazioni avverse sistemiche che sono state lievi e transitorie. Tensione mammaria è stata riportata nel 20-35% delle pazienti. Reazioni locali nel sito di applicazione, soprattutto eritema lieve con o senza prurito, si sono verificate nel 10-25% delle pazienti.

Gli effetti indesiderati gravi associati all'uso di una terapia ormonale sostitutiva sono elencati anche al paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

La seguente tabella riporta gli effetti indesiderati segnalati dalle pazienti sottoposte a terapia ormonale sostitutiva (TOS) in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOC).

<b>Classificazion e per sistemi e organi</b>	<b>ADR comuni (<math>\geq 1/100</math>, &lt;1/10)</b>	<b>ADR non comuni (<math>\geq 1/1.000</math>, &lt;1/100)</b>	<b>ADR rare (&lt;1/1.000)</b>	<b>Frequenza Non Nota*</b>
Infezioni e infestazioni		Candidiasi della vagina		
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni da ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento o calo ponderale			
Disturbi psichiatrici		Umore depresso	Ansia Riduzione o aumento della libido	
Patologie del sistema	Cefalea	Capogiri	Emicrania	Probabile demenza sopra

<b>Classificazioni e per sistemi e organi</b>	<b>ADR comuni (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>ADR non comuni (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>ADR rare (&lt;1/1.000)</b>	<b>Frequenza Non Nota*</b>
nervoso				i 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4) Corea Esacerbazione dell'epilessia
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi	Intolleranza alle lenti a contatto	
Patologie cardiache		Palpitazioni		
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea	Dispepsia	Gonfiore, vomito	Pancreatite (in donne con ipertrigliceridemia preesistente) Malattia da reflusso gastroesofageo
Patologie epatobiliari		Patologia della colecisti		Funzione epatica anormale, a volte accompagnata da ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, prurito	Eritema nodoso, orticaria	Irsutismo, acne	Angioedema Eritema multiforme Porpora vascolare Cloasma Reazioni nel sito di applicazione: eritema con o senza prurito
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Crampi muscolari	
Patologie dell'apparato riproduttivo e al seno	Metrorraggia Sanguinamento uterino/vaginale incluso spotting	Dolore al seno, tensione mammaria	Dismenorrea, perdite vaginali, sindrome di tipo premestruale, ingrossamento del seno	Mastopatia fibrocistica

<b>Classificazioni e per sistemi e organi</b>	<b>ADR comuni (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>ADR non comuni (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>ADR rare (&lt;1/1.000)</b>	<b>Frequenza Non Nota*</b>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema	Affaticamento	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				Cancro della mammella <sup>a</sup> Neoplasie estrogeno-dipendenti benigne e maligne, e.g. cancro endometriale <sup>b</sup> , cancro dell'ovaio <sup>c</sup> , aumento di dimensione del leiomioma
Patologie vascolari				Ictus Tromboembolismo arterioso i.e. angina e infarto miocardico <sup>e</sup> . Per ulteriori informazioni vedere paragrafi 4.3 e 4.4. Tromboembolia venosa <sup>d</sup> , i.e. trombosi venosa profonda della gamba o della pelvi, embolia polmonare. Per ulteriori informazioni vedere paragrafi 4.3 e 4.4.
Patologie renali e urinarie				Incontinenza urinaria

Viene usato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una determinata reazione, i suoi sintomi e le condizioni correlate.

\* Effetti indesiderati provenienti da segnalazione post-marketing spontanee, che non sono state osservate durante gli studi clinici.

### **Rischio di cancro al seno**

- E' stato riferito un rischio fino a 2 volte superiore di diagnosi di cancro al seno nelle donne che assumono la terapia estroprogestinica combinata per oltre 5 anni.
- Qualsiasi aumento del rischio nelle utilizzatrici della terapia a base di soli estrogeni è sostanzialmente inferiore rispetto a quello osservato nelle utilizzatrici di combinazioni estroprogestiniche.
- Il livello di rischio dipende dalla durata dell'impiego (vedere paragrafo 4.4).
- Di seguito vengono presentati i risultati del più ampio studio randomizzato controllato con placebo (studio WHI) e del maggiore studio epidemiologico (MWS).

### **Million Women study - Rischio aggiuntivo stimato di cancro al seno dopo 5 anni di utilizzo**

Intervallo di età (anni)	Ulteriori casi per 1000 donne che non hanno mai assunto la TOS per un periodo di 5 anni* <sup>2</sup>	Rischio relativo e IC al 95% <sup>#</sup>	Ulteriori casi per 1000 utilizzatrici della TOS in un periodo di 5 anni (IC al 95%)
<b>Terapia a base di soli estrogeni</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Terapia Estroprogestinica combinata</b>			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
* <sup>2</sup> Ripreso dai tassi di incidenza in condizioni basali nei paesi sviluppati. #Rischio relativo globale. Il rischio relativo non è costante ma aumenterà con l'aumentare della durata dell'uso. Nota: poiché l'incidenza di base del cancro al seno differisce per paese dell'UE, il numero di casi addizionali di cancro al seno cambierà in proporzione.			

### **Studi WHI per gli Stati Uniti - Rischio aggiuntivo di cancro al seno dopo 5 anni di utilizzo**

Intervallo d'età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo in un periodo di 5 anni	Rischio relativo e IC al 95%	Ulteriori casi per 1000 utilizzatrici della TOS in un periodo di 5 anni (IC al 95%)
<b>Terapia a base di estrogeni (CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 -1,0)	-4 (-6 - 0) * <sup>3</sup>
<b>Terapia estroprogestinica (CEE + MPA) <sup>#</sup></b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

\*<sup>3</sup> Studi WHI sulle donne senza utero, che non hanno mostrato un aumento del rischio di cancro al seno

#Quando l'analisi si è limitata a donne che non avevano assunto la TOS prima dello studio, non è stato rilevato alcun evidente aumento di rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio è risultato superiore rispetto a quello osservato nelle non utilizzatrici.

## **Rischio di cancro dell'endometrio**

### Donne in postmenopausa con utero

Il rischio di cancro dell'endometrio è di circa 5 su ogni 1000 donne con utero che non assumono la TOS.

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

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

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

## **Cancro dell'ovaio**

L'uso della TOS a base di soli estrogeni o della TOS estroprogestinica combinata è risultato associato a un lieve aumento del rischio di avere una diagnosi di cancro ovarico (vedere paragrafo 4.4).

Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riportato un aumento del rischio di cancro ovarico nelle

donne che attualmente utilizzano la terapia ormonale sostitutiva rispetto alle donne che non hanno mai usato la terapia ormonale sostitutiva (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56).

Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni in trattamento da 5 anni con la terapia ormonale sostitutiva, questo si traduce in circa 1 caso in più su 2000 utilizzatrici. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non sono in trattamento con la terapia ormonale sostitutiva, circa 2 donne su 2000 riceveranno una diagnosi di cancro ovarico nel corso di un periodo di 5 anni.

## **Rischio di tromboembolia venosa**

La TOS è associata a un aumento di 1,3-3 volte del rischio relativo di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), ossia trombosi venosa profonda o embolia polmonare. L'insorgenza di tale evento è più probabile nel primo anno di utilizzo della TO (vedere paragrafo 4.4). Di seguito vengono presentati i risultati degli studi WHI:

### **Studi WHI - Rischio aggiuntivo di TEV in un periodo di utilizzo di 5 anni**

Intervallo di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo in un periodo di 5 anni	Rapporto relativo e IC al 95%	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici della TOS
Terapia orale a base di soli estrogeni <sup>*4</sup>			
50-59	7	1,2 (0,6 -2,4)	1 (-3 - 10)

Terapia orale estroprogestinica combinata			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
*4Studio condotto in donne senza utero			

### **Rischio di malattia coronarica**

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

### **Rischio di ictus ischemico**

- L'uso della terapia a base di soli estrogeni e della terapia estroprogestinica è associato ad un aumento del rischio relativo di ictus ischemico fino a 1,5 volte. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'uso della TOS.
- Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata d'impiego, ma poiché il rischio in condizioni basali è fortemente dipendente dall'età, il rischio globale di ictus nelle donne che assumono la TOS aumenterà con l'età, vedere paragrafo 4.4.

### **Studi WHI combinati - Rischio aggiuntivo di ictus ischemico\*5 in un periodo di utilizzo di 5 anni**

Intervallo d'età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo in un periodo di 5 anni	Rischio relativo e IC al 95%	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici della TOS per più di 5 anni
50-59	8	1,3 (1,1 -1,6)	3 (1 - 5)
*5non è stata fatta alcuna distinzione tra ictus ischemico e ictus emorragico			

### **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 sovradosaggio è un'evenienza improbabile con l'applicazione transdermica. In alcune donne potrebbero manifestarsi nausea, vomito, sonnolenza, capogiro e sanguinamento da sospensione. Non è disponibile alcun antidoto specifico e il trattamento deve essere sintomatico. Il/i cerotto/i deve/devono essere rimosso/i. Le suddette informazioni sono applicabili anche per il sovradosaggio nei bambini.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Codice ATC: G03CA03

Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale

Il principio attivo 17- $\beta$ -estradiolo sintetico è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Sostituisce la perdita di produzione di estrogeni nelle donne in menopausa e allevia i sintomi menopausali.

#### Informazioni fornite dagli studi clinici

- La riduzione dei sintomi da carenza di estrogeni e dei disturbi del sanguinamento
- La riduzione dei sintomi della menopausa si ha durante le prime settimane di trattamento.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'emivita media dell'estradiolo nel plasma è di circa 1 ora. La clearance plasmatica è 650-900 litri/die/m<sup>2</sup>. L'estradiolo viene metabolizzato principalmente nel fegato. I metaboliti più importanti sono estriolo, estrone e i loro coniugati (glucuronidi, solfati), che sono molto meno attivi dell'estradiolo. I metaboliti dell'estradiolo vengono eliminati soprattutto per via renale sotto forma di glucuronidi e solfati. I metaboliti dell'estradiolo passano attraverso il circolo enteroepatico fino a essere eliminati nelle feci.

Dopo l'applicazione cutanea di EPIESTROL Septem, l'estradiolo viene rilasciato nella cute dalla matrice adesiva contenente il principio attivo e raggiunge direttamente la circolazione sistemica, evitando il metabolismo di primo passaggio nel fegato. Conseguentemente, il rapporto estradiolo/estrone nel plasma, che scende a valori inferiori a 1 dopo la menopausa e durante la terapia estrogenica sostitutiva orale, ritorna al valore premenopausale (circa 1) con la somministrazione transdermica di estradiolo.

Il rilascio nominale giornaliero in vivo di EPIESTROL Septem 25 è di 25  $\mu$ g di estradiolo; il sistema è attivo per una settimana. La velocità di rilascio permette di ottenere concentrazioni sieriche fisiologiche di estradiolo, ossia nel range di quelle osservate nella prima fase follicolare premenopausale, che si mantengono costanti per tutto il periodo di applicazione del cerotto. Concentrazioni fisiologiche di estradiolo sono state raggiunte 6 ore dopo l'applicazione di EPIESTROL Septem 25 nelle donne in postmenopausa, con concentrazioni medie (C<sub>media</sub>) al di sopra di 147 pmol/l dopo 12 ore.

In seguito ad applicazioni ripetute di EPIESTROL Septem 25 cerotti a intervalli settimanali, allo steady-state è stato ottenuto un valore medio delle concentrazioni sieriche massime di estradiolo (C<sub>max</sub>) di 169 pmol/l. La concentrazione sierica di estradiolo è rimasta compresa tra i livelli fisiologici delle donne in premenopausa durante i sette giorni di applicazione ed è tornata a valori basali entro 12-24 ore dalla rimozione del cerotto.

La concentrazione media (C<sub>media</sub>) di estradiolo allo steady-state è stata di 95 pmol/l. La C<sub>min</sub> (valle) di estradiolo allo steady-state è stata di 48 pmol/l.

### **5.3 Dati pre clinici di sicurezza**

Gli studi sugli animali hanno mostrato gli effetti estrogenici previsti. Non ci sono rilevanti dati preclinici tali da far prevedere che ci siano effetti addizionali a quelli già descritti nelle altre sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Gli studi di tollerabilità locale nel coniglio hanno evidenziato una buona tollerabilità cutanea del cerotto transdermico sia dopo applicazione singola che ripetuta. Il cerotto non ha dimostrato nessun potenziale di sensibilizzazione nella cavia.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Matrice adesiva contenente estradiolo: copolimeri acrilici (Durotak 387-2353, Durotak 387-2287).

Pellicola di supporto: polietilene tereftalato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Stabilità**

Due anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

EPIESTROL Septem deve essere conservato in bustine integre.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

EPIESTROL Septem 25 è confezionato in un astuccio di cartone contenente 4 o 12 sistemi di rilascio transdermico sigillati individualmente in bustine protettive costituite da 4 strati: Surlyn, materiale termosaldabile (strato interno), foglio di alluminio, polietilene e carta (strato esterno).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Aprire la bustina strappandola a partire dalla tacca segnata ed estrarre il cerotto (non usare forbici per evitare di danneggiare il cerotto).

Tenere il cerotto tra il pollice e l'indice, dall'angolo della tacca. Staccare il foglio protettivo con l'altra mano e buttarlo.

Non toccare la parte adesiva del cerotto. Tenendo sempre il cerotto tra il pollice e l'indice, nella parte ancora coperta dal foglio protettivo, applicarlo sulla pelle. Staccare la parte di foglio protettivo ancora rimasta e premere bene su tutta la superficie del cerotto per circa 10 secondi.

Ripassare di nuovo con un dito lungo i margini per garantire una buona adesione.

Dopo l'uso, il cerotto deve essere ripiegato con la parte adesiva al suo interno e gettato via. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE AL L'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ROTTAPHARM S.P.A. Galleria Unione, 5, 20122 - Milano (MI)

## **8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EPIESTROL Septem 25 microgrammi/24 ore 4 cerotti transdermici 2,5 mg A.I.C. 029000041

EPIESTROL Septem 25 microgrammi/24 ore 12 cerotti transdermici 2,5 mg A.I.C. 029000054

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Febbraio 2000 / Febbraio 2011

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EPIESTROL Septem 50 microgrammi/24 ore, cerotto transdermico

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico contiene: 5,16 mg di estradiolo emiidrato equivalente a 5,0 mg di estradiolo/22,50 cm<sup>2</sup> rilasciante 50 µg di estradiolo in 24 ore.

Eccipienti

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico. Ogni cerotto transdermico è trasparente, incolore, leggermente opaco, di forma ellittica e con un codice identificativo stampato, coperto da un rivestimento protettivo rettangolare e trasparente.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) dei sintomi da carenza di estrogeni in donne ad almeno 6 mesi dall'ultima mestruazione.

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

EPIESTROL Septem è un cerotto di solo estrogeno da applicare sulla pelle una volta alla settimana in modo da assicurare all'organismo un apporto continuo di estradiolo, il cerotto deve essere rimosso dopo 7 giorni e sostituito con un nuovo cerotto.

EPIESTROL Septem è disponibile in tre dosaggi: EPIESTROL Septem 25, 50, 75.

Per l'inizio e la continuazione del trattamento dei sintomi postmenopausali, deve essere utilizzata la dose minima efficace per il più breve periodo di tempo (vedere anche paragrafo 4.4).

Il trattamento viene normalmente iniziato con EPIESTROL Septem 25.

Se dopo un trattamento di 1-2 mesi con EPIESTROL Septem 25 applicato una volta alla settimana, i sintomi da carenza di estrogeni non risultano neutralizzati, può essere somministrato un dosaggio più elevato.

In caso di effetti indesiderati o di sintomi di sovradosaggio (es. tensione mammaria e/o sanguinamento vaginale), la dose deve essere ridotta.

Nelle donne con utero intatto, deve essere somministrato anche un progestinico approvato come terapia aggiuntiva al trattamento estrogenico per almeno 12-14 giorni di ogni mese/ciclo di 28 giorni allo scopo di contrastare lo sviluppo di un'iperplasia endometriale dovuta a stimolazione estrogenica (vedere paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

A meno che non sia stata precedentemente diagnosticata un'endometriosi, l'aggiunta di un progestinico non è raccomandata nelle donne isterectomizzate.

Nelle donne che non stanno già assumendo una terapia estrogenica, il trattamento con EPIESTROL Septem può essere iniziato in qualsiasi momento. Le donne che stanno già assumendo una terapia ciclica o sequenziale estrogeno/progestinica devono completare il ciclo di trattamento in corso prima di iniziare il trattamento con EPIESTROL Septem; il momento più appropriato per iniziare il trattamento con EPIESTROL Septem è il primo giorno di sanguinamento da sospensione.

Le donne che stanno già assumendo una terapia continua combinata estrogeno/progestinica possono passare direttamente al trattamento con EPIESTROL Septem.

#### *Modo di somministrazione*

Applicare EPIESTROL Septem sulla cute dei fianchi, del quadrante superiore dei glutei oppure della regione lombare o addominale premendo bene su tutta la superficie del cerotto e lungo i margini per garantire una buona adesione.

La capacità di assorbimento della cute è il fattore che determina la velocità di rilascio di estradiolo da EPIESTROL Septem. L'applicazione su un'area differente (superiore) da quelle raccomandate non è consigliabile, poiché ciò potrebbe influire sul rilascio di estradiolo.

La cute nel punto di applicazione deve essere pulita, asciutta, non unta e non deve presentare arrossamenti o irritazioni. Devono essere evitate le aree del corpo che formano pieghe o che sono sottoposte a sfregamento durante il movimento.

EPIESTROL Septem non deve essere applicato sul seno o vicino ad esso.

I cerotti non devono essere applicati per due volte consecutive sulla stessa parte di pelle.

Se il cerotto viene applicato correttamente aderirà alla pelle senza problemi per il periodo richiesto di 1 settimana. In caso di distacco, il cerotto deve essere sostituito con un cerotto nuovo per il restante periodo della settimana di trattamento. Successivamente, la sostituzione del cerotto deve comunque avvenire regolarmente al fine di ripristinare lo schema iniziale di trattamento della paziente. Analogamente, se il cerotto non viene sostituito nel giorno previsto, è necessario provvedere il prima possibile alla sua sostituzione. In seguito, il cerotto dovrà essere sostituito rispettando le date precedentemente fissate. La mancata applicazione di un nuovo cerotto nel giorno previsto può aumentare la probabilità che si verifichino sanguinamento da rottura e spotting.

Se il cerotto viene applicato correttamente, la paziente può fare il bagno o la doccia. Tuttavia, il cerotto potrebbe staccarsi dopo un bagno molto caldo o una sauna. Se ciò dovesse succedere, il cerotto dovrebbe essere sostituito con uno nuovo (come descritto sopra). Possibilmente, la sauna dovrebbe essere programmata nel giorno stabilito per la sostituzione del cerotto.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Carcinoma mammario pregresso, sospetto o accertato;
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti sospetti o accertati (per es. cancro endometriale);
- Sanguinamento genitale non diagnosticato;
- Iperplasia endometriale non trattata;
- Tromboembolismo venoso in atto o pregresso (trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- Disturbi trombofilici noti (ad es. carenza di proteina C, proteina S, o da antitrombina, vedere sezione 4.4);

- Malattia tromboembolica arteriosa attiva o recente (per es. Angina pectoris, infarto miocardico);
- Epatopatia acuta o storia di epatopatia finché gli esami di funzione epatica non siano tornati nella norma;
- Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- Porfiria.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali, la TOS deve essere iniziata solo in presenza di sintomi che influiscono negativamente sulla qualità della vita. In tutti i casi, deve essere effettuata un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici almeno su base annuale e la TOS deve essere continuata fino a quando i benefici superano i rischi.

Le evidenze riguardanti i rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa prematura sono limitate. Tuttavia, a causa del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il bilancio dei rischi e dei benefici per queste donne può essere più favorevole rispetto a quello per le donne di età più avanzata.

#### Esame medico e controlli successivi

Prima di iniziare o riprendere una TOS, deve essere raccolta l'anamnesi personale e familiare completa e deve essere eseguito un esame obiettivo (includente la valutazione della regione pelvica e del seno), guidato dall'anamnesi clinica e dalle controindicazioni ed avvertenze d'uso. Durante il trattamento sono raccomandati controlli periodici di frequenza e natura adeguate a ogni singola paziente. Le donne dovrebbero ricevere indicazioni in merito a quali cambiamenti del loro seno riferire al proprio medico o infermiere/a (vedere di seguito paragrafo "Cancro al seno").

Le indagini cliniche, incluse tecniche di imaging appropriate come la mammografia, devono essere eseguite in linea con le pratiche di screening attualmente accettate, da modificare all'occorrenza in funzione delle necessità cliniche del singolo caso.

#### Condizioni che richiedono un particolare monitoraggio

Nel caso in cui una delle seguenti condizioni sia presente, si sia verificata in passato e/o si sia aggravata durante la gravidanza o un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere strettamente monitorata. Bisogna tenere conto del fatto che queste condizioni possono ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con EPIESTROL SEPTEM, in particolare:

- Leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi;
- Fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito);
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, es. familiarità di primo grado per carcinoma mammario;
- Ipertensione;
- Epatopatie (es. adenoma epatico);
- Diabete mellito con o senza interessamento vascolare;
- Colelitiasi;
- Emicrania o cefalea (grave);
- Lupus eritematoso sistemico;
- Positività anamnestica per iperplasia endometriale (vedere di seguito);
- Epilessia;
- Asma;
- Otosclerosi.

### Motivi che richiedono una sospensione immediata del trattamento

La terapia deve essere interrotta nel caso in cui si venga a conoscenza di una controindicazione e nelle seguenti situazioni:

- ittero o deterioramento della funzionalità epatica;
- Aumento significativo della pressione arteriosa;
- cefalea di tipo emicranico di nuova insorgenza;
- gravidanza.

### Iperplasia endometriale e carcinoma

- 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 riferito del rischio di carcinoma endometriale nelle utilizzatrici di soli estrogeni è da 2 a 12 volte superiore rispetto alle non utilizzatrici, a seconda della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Dopo l'interruzione del trattamento, il rischio può rimanere elevato per almeno 10 anni.
- Nelle donne non isterectomizzate, l'aggiunta di un progestinico somministrato ciclicamente per almeno 12 giorni al mese/ciclo di 28 giorni o la terapia estroprogestinica combinata continua previene il rischio in eccesso associato alla TOS a base di soli estrogeni.
- Per i cerotti che rilasciano più di 50 µg/die, la sicurezza endometriale della terapia progestinica aggiuntiva non è stata dimostrata.
- Sanguinamenti da rottura e spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se sanguinamenti da rottura o spotting compaiono qualche tempo dopo l'inizio della terapia o continuano dopo che il trattamento è stato interrotto, le cause di tali eventi devono essere accertate, anche mediante biopsia endometriale, al fine di escludere una neoplasia maligna dell'endometrio.
- Una stimolazione estrogenica non bilanciata può portare alla trasformazione premaligna o maligna di focolai residui di endometriosi. Pertanto, nelle donne sottoposte a isterectomia per endometriosi, l'aggiunta di progestinici alla terapia sostitutiva estrogenica deve essere considerata nei casi di endometriosi residua nota.

### Cancro al seno

Le evidenze complessive suggeriscono un rischio aumentato di cancro al seno nelle donne che assumono la TOS estroprogestinica combinata e, possibilmente, anche la TOS a base di soli estrogeni, a seconda della durata di assunzione della terapia.

### Terapia estroprogestinica combinata

- Lo studio randomizzato controllato con placebo Women's Health Initiative (WHI) e studi epidemiologici hanno coerentemente riportato un aumento del rischio di cancro al seno nelle donne trattate con estroprogestinici combinati per la TOS, con tale aumento che diventa evidente dopo circa 3 anni (vedere paragrafo 4.8).

### Terapia a base di soli estrogeni

- Lo studio WHI non ha rilevato alcun aumento del rischio di cancro al seno nelle donne isterectomizzate che utilizzano la TOS a base di soli estrogeni. Studi osservazionali hanno riferito per lo più un rischio leggermente

aumentato di ricevere una diagnosi di cancro al seno, che è sostanzialmente inferiore a quello osservato nelle utilizzatrici di combinazioni estroprogestiniche (vedere paragrafo 4.8).

L'aumento del rischio diventa evidente entro alcuni anni di utilizzo, ma ritorna ai livelli basali nell'arco di alcuni anni (al massimo cinque) dopo l'interruzione del trattamento.

La TOS, soprattutto la terapia estroprogestinica combinata, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che può interferire negativamente con la rilevazione radiologica del cancro al seno.

### Cancro ovarico

Il cancro ovarico è molto più raro del cancro al seno. L'evidenza epidemiologica ottenuta da una grande meta-analisi suggerisce un leggero aumento del rischio nelle donne sottoposte ad una terapia ormonale sostitutiva a base di soli estrogeni o una TOS estrogenoprogesterinica combinata, che si manifesta entro 5 anni di utilizzo e diminuisce nel tempo dopo l'interruzione.

Alcuni altri studi, tra cui lo studio WHI, suggeriscono che l'uso della terapia ormonale sostitutiva combinata può essere associato ad un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

### Tromboembolia venosa

- La TOS è associata a un rischio 1,3-3 volte superiore di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), ossia trombosi venosa profonda o embolia polmonare. L'insorgenza di tale evento è più probabile nel primo anno di TOS rispetto ai successivi anni di trattamento (vedere paragrafo 4.8).
- Le pazienti con un precedente caso di TEV o con stati trombofilici noti sono a rischio aumentato di TEV e la TOS può aumentare ulteriormente questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).
- I fattori di rischio generalmente riconosciuti per TEV includono l'uso di estrogeni, l'età avanzata, la chirurgia maggiore, l'immobilizzazione prolungata, l'obesità (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>), la gravidanza/il periodo postpartum, il lupus eritematoso sistemico (LES) e il cancro. A tutt'oggi non vi è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose nella TEV.
- Come in tutti i pazienti postoperatori, devono essere considerate misure profilattiche atte a prevenire la TEV nel periodo che segue l'intervento chirurgico. Se un intervento di chirurgia maggiore deve essere seguito da un periodo di immobilizzazione prolungata, si raccomanda di sospendere temporaneamente la TOS per un periodo di 4-6 settimane prima dell'intervento. Il trattamento non deve essere reintrodotta finché la donna non ha recuperato la completa mobilità.
- Nelle donne con anamnesi personale negativa per TEV ma che hanno un parente di primo grado con anamnesi positiva per trombosi in giovane età, lo screening può essere proposto dopo aver fornito alla paziente un'accurata consulenza sulle sue limitazioni (solo una percentuale di difetti trombofilici viene identificata mediante lo screening). Se viene identificato un difetto trombofilico copresente con la trombosi tra i membri della famiglia o se l'alterazione è 'grave' (es. carenza di antitrombina, di proteina S o di proteina C o una combinazione di alterazioni), la TOS è controindicata.
- Nelle donne che assumono già la terapia anticoagulante cronica, è necessaria un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio dell'uso della TOS.

- Se la TEV si sviluppa dopo l'inizio della terapia, il farmaco deve essere interrotto. Le pazienti devono essere informate di contattare immediatamente il proprio medico non appena notano la comparsa di un potenziale sintomo tromboembolico (es. gamba gonfia e dolente, dolore improvviso al petto, dispnea).

#### Malattia coronarica

Non vi sono evidenze derivate da studi randomizzati controllati che avvalorino un effetto protettivo nei confronti dell'infarto miocardico nelle donne con o senza CAD esistente che hanno ricevuto la TOS estroprogestinica combinata o a base di soli estrogeni.

#### Terapia estroprogestinica combinata

Durante l'uso della TOS estroprogestinica combinata, il rischio relativo di CAD aumenta leggermente. Poiché il rischio assoluto di CAD in condizioni basali dipende fortemente dall'età, il numero di casi extra di CAD dovuti all'uso di estrogeni+progestinici è molto basso nelle donne sane prossime alla menopausa, ma aumenterà con l'avanzare dell'età.

#### Terapia a base di soli estrogeni

I dati derivati dagli studi randomizzati controllati non hanno rilevato alcun aumento del rischio di CAD nelle donne isterectomizzate che utilizzano la terapia a base di soli estrogeni.

#### Ictus ischemico

La terapia estroprogestinica combinata e la terapia a base di soli estrogeni sono associate a un rischio fino a 1,5 volte superiore di ictus ischemico. Il rischio relativo non cambia con l'età o con il tempo dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio di ictus in condizioni basali dipende fortemente dall'età, il rischio globale di ictus nelle donne che utilizzano la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.8).

#### Altre condizioni

- Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica e, pertanto, le pazienti con disfunzione cardiaca o renale devono essere sottoposte ad attenta osservazione.
- Le donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite strettamente durante la terapia estrogenica sostitutiva o la terapia ormonale sostitutiva, poiché sono stati riferiti casi rari di importanti aumenti dei trigliceridi plasmatici che hanno portato a pancreatite in pazienti trattate con la terapia estrogenica che presentavano questa condizione.
- Gli estrogeni aumentano i livelli di globulina legante l'ormone tiroideo (TBG), con conseguente aumento dei livelli circolanti totali di ormone tiroideo misurati dalla proteina legante lo iodio (PBI), dai livelli di T4 (metodo su colonna o dosaggio radioimmunologico) o dai livelli di T3 (dosaggio radioimmunologico). La captazione su resina di T3 risulta ridotta, a riflettere l'aumento di TBG. Le frazioni libere di T4 e di T3 rimangono immutate. Altre proteine leganti, come la globulina legante i corticosteroidi (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), possono risultare aumentate nel siero e determinare un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e di steroidi sessuali. Le frazioni ormonali libere o biologicamente attive sono immutate. Altre proteine plasmatiche possono risultare aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

- L'uso della TOS non migliora la funzione cognitiva. Alcune evidenze indicano un rischio aumentato di probabile demenza nelle donne che iniziano ad utilizzare la TOS a base di soli estrogeni dopo l'età di 65 anni.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'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, particolarmente il citocromo P450, come anticonvulsivanti (es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e gli antinfettivi (rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Il ritonavir e il nelfinavir, sebbene siano noti come forti inibitori, presentano al contrario proprietà di induzione quando usati in concomitanza con ormoni steroidei. Preparati a base di erbe contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono indurre il metabolismo degli estrogeni.

I preparati transdermici, evitando l'effetto di primo passaggio epatico, sono meno influenzati dagli induttori enzimatici rispetto ai preparati orali.

Dal punto di vista clinico un aumentato metabolismo di estrogeni e progestinici può ridurre l'efficacia e comportare modificazioni nel sanguinamento uterino.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

EPIESTROL Septem non è indicato in gravidanza. Se si inizia una gravidanza durante il trattamento con EPIESTROL Septem, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici condotti a tutt'oggi relativamente all'esposizione accidentale del feto agli estrogeni non indicano effetti teratogeni o fetotossici.

##### **Allattamento**

EPIESTROL Septem non è indicato durante l'allattamento.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Più di 700 pazienti sono stati trattati con questo prodotto medicinale negli studi clinici.

Circa il 10-17% delle pazienti trattate con EPIESTROL Septem nell'ambito degli studi clinici ha sviluppato reazioni avverse sistemiche che sono state lievi e transitorie. Tensione mammaria è stata riportata nel 20-35% delle pazienti. Reazioni locali nel sito di applicazione, soprattutto eritema lieve con o senza prurito, si sono verificate nel 10-25% delle pazienti.

Gli effetti indesiderati gravi associati all'uso di una terapia ormonale sostitutiva sono elencati anche al paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

La seguente tabella riporta gli effetti indesiderati segnalati dalle pazienti sottoposte a terapia ormonale sostitutiva (TOS) in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOC).

<b>Classificazioni e per sistemi e organi</b>	<b>ADR comuni (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>ADR non comuni (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>ADR rare (&lt;1/1.000)</b>	<b>Frequenza Non Nota*</b>
Infezioni e infestazioni		Candidiasi della vagina		
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni da ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento o calo ponderale			
Disturbi psichiatrici		Umore depresso	Ansia Riduzione o aumento della libido	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri	Emicrania	Probabile demenza sopra i 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4) Corea Esacerbazione dell'epilessia
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi	Intolleranza alle lenti a contatto	
Patologie cardiache		Palpitazioni		
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea	Dispepsia	Gonfiore, vomito	Pancreatite (in donne con ipertrigliceridemia pre-esistente) Malattia da reflusso gastroesofageo
Patologie epatobiliari		Patologia della colecisti		Funzione epatica anormale, a volte accompagnata da ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, prurito	Eritema nodoso, orticaria	Irsutismo, acne	Angioedema Eritema multiforme Porpora vascolare Cloasma Reazioni nel sito di

<b>Classificazioni e per sistemi e organi</b>	<b>ADR comuni (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>ADR non comuni (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>ADR rare (&lt;1/1.000)</b>	<b>Frequenza Non Nota*</b>
				applicazione: eritema con o senza prurito
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Crampi muscolari	
Patologie dell'apparato riproduttivo e al seno	Metrorraggia  Sanguinamento uterino/vaginale e incluso spotting	Dolore al seno, tensione mammaria	Dismenorrea, perdite vaginali, sindrome di tipo premenstruale, ingrossamento del seno	Mastopatia fibrocistica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema	Affaticamento	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				Cancro della mammella <sup>a</sup> Neoplasie estrogeno-dipendenti benigne e maligne, e.g. cancro endometriale <sup>b</sup> , cancro dell'ovaio <sup>c</sup> , aumento di dimensione del leiomioma
Patologie vascolari				Ictus Tromboembolismo arterioso i.e. angina e infarto miocardico <sup>e</sup> . Per ulteriori informazioni vedere paragrafi 4.3 e

Classificazioni e per sistemi e organi	ADR comuni ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	ADR non comuni ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	ADR rare ( $< 1/1.000$ )	Frequenza Non Nota*
				4.4. Tromboembolia venosa <sup>d</sup> , i.e. trombosi venosa profonda della gamba o della pelvi, embolia polmonare. Per ulteriori informazioni vedere paragrafi 4.3 e 4.4.
Patologie renali e urinarie				Incontinenza urinaria

Viene usato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una determinata reazione, i suoi sintomi e le condizioni correlate.

\* Effetti indesiderati provenienti da segnalazione post-marketing spontanee, che non sono state osservate durante gli studi clinici.

### **Rischio di cancro al seno**

- E' stato riferito un rischio fino a 2 volte superiore di diagnosi di cancro al seno nelle donne che assumono la terapia estroprogestinica combinata per oltre 5 anni.
- Qualsiasi aumento del rischio nelle utilizzatrici della terapia a base di soli estrogeni è sostanzialmente inferiore rispetto a quello osservato nelle utilizzatrici di combinazioni estroprogestiniche.
- Il livello di rischio dipende dalla durata dell'impiego (vedere paragrafo 4.4).
- Di seguito vengono presentati i risultati del più ampio studio randomizzato controllato con placebo (studio WHI) e del maggiore studio epidemiologico (MWS).

### **Million Women study - Rischio aggiuntivo stimato di cancro al seno dopo 5 anni di utilizzo**

Intervallo di età (anni)	Ulteriori casi per 1000 donne che non hanno mai assunto la TOS per un periodo di 5 anni*2	Rischio relativo e IC al 95%#	Ulteriori casi per 1000 utilizzatrici della TOS in un periodo di 5 anni (IC al 95%)
<b>Terapia a base di soli estrogeni</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Terapia Estroprogestinica combinata</b>			
50-65	9-12	1,7	6(5-7)

\*2 Ripreso dai tassi di incidenza in condizioni basali nei paesi sviluppati.  
 #Rischio relativo globale. Il rischio relativo non è costante ma aumenterà con l'aumentare della durata dell'uso.  
 Nota: poiché l'incidenza di base del cancro al seno differisce per paese dell'UE, il numero di casi addizionali di cancro al seno cambierà in proporzione.

### Studi WHI per gli Stati Uniti - Rischio aggiuntivo di cancro al seno dopo 5 anni di utilizzo

Intervallo d'età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo in un periodo di 5 anni	Rischio relativo e IC al 95%	Ulteriori casi per 1000 utilizzatrici della TOS in un periodo di 5 anni (IC al 95%)
<b>Terapia a base di estrogeni (CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 -1,0)	-4 (-6 - 0) <sup>*3</sup>
<b>Terapia estroprogestinica (CEE + MPA) #</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
<sup>*3</sup> Studi WHI sulle donne senza utero, che non hanno mostrato un aumento del rischio di cancro al seno # Quando l'analisi si è limitata a donne che non avevano assunto la TOS prima dello studio, non è stato rilevato alcun evidente aumento di rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio è risultato superiore rispetto a quello osservato nelle non utilizzatrici.			

### Rischio di cancro dell'endometrio

#### Donne in postmenopausa con utero

Il rischio di cancro dell'endometrio è di circa 5 su ogni 1000 donne con utero che non assumono la TOS. Nelle donne con utero, l'uso della TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato perché aumenta il rischio di cancro dell'endometrio (vedere paragrafo 4.4). A seconda della durata dell'uso di soli estrogeni e della dose di estrogeni, l'aumento del rischio di cancro dell'endometrio negli studi epidemiologici variava tra 5 e 55 casi extra diagnosticati in ogni 1000 donne di età compresa tra 50 e 65 anni.

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

#### Cancro dell'ovaio

L'uso della TOS a base di soli estrogeni e della TOS estroprogestinica combinata è risultato associato a un lieve aumento del rischio di avere una diagnosi di cancro ovarico (vedere paragrafo 4.4). Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riportato un aumento del rischio di cancro ovarico nelle donne che attualmente utilizzano la terapia ormonale sostitutiva rispetto alle donne che non hanno mai usato la terapia ormonale sostitutiva (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni in trattamento da 5 anni con la terapia ormonale

sostitutiva, questo si traduce in circa 1 caso in più su 2000 utilizzatrici. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non sono in trattamento con la terapia ormonale sostitutiva, circa 2 donne su 2000 riceveranno una diagnosi di cancro ovarico nel corso di un periodo di 5 anni.

### **Rischio di tromboembolia venosa**

La TOS è associata a un aumento di 1,3-3 volte del rischio relativo di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), ossia trombosi venosa profonda o embolia polmonare. L'insorgenza di tale evento è più probabile nel primo anno di utilizzo della TO (vedere paragrafo 4.4). Di seguito vengono presentati i risultati degli studi WHI:

### **Studi WHI - Rischio aggiuntivo di TEV in un periodo di utilizzo di 5 anni**

Intervallo di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo in un periodo di 5 anni	Rapporto relativo e IC al 95%	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici della TOS
Terapia orale a base di soli estrogeni <sup>*4</sup>			
50-59	7	1,2 (0,6 -2,4)	1 (-3 - 10)
Terapia orale estroprogestinica combinata			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
<sup>*4</sup> Studio condotto in donne senza utero			

### **Rischio di malattia coronarica**

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

### **Rischio di ictus ischemico**

- L'uso della terapia a base di soli estrogeni e della terapia estroprogestinica è associato ad un aumento del rischio relativo di ictus ischemico fino a 1,5 volte. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'uso della TOS.
- Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata d'impiego, ma poiché il rischio in condizioni basali è fortemente dipendente dall'età, il rischio globale di ictus nelle donne che assumono la TOS aumenterà con l'età, vedere paragrafo 4.4.

### **Studi WHI combinati - Rischio aggiuntivo di ictus ischemico<sup>\*5</sup> in un periodo di utilizzo di 5 anni**

Intervallo d'età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo in un periodo di 5 anni	Rischio relativo e IC al 95%	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici della TOS per più di 5 anni
50-59	8	1,3 (1,1 -1,6)	3 (1 - 5)

\*5 non è stata fatta alcuna distinzione tra ictus ischemico e ictus emorragico

### **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 sovradosaggio è un'evenienza improbabile con l'applicazione transdermica. In alcune donne potrebbero manifestarsi nausea, vomito, sonnolenza, capogiro e sanguinamento da sospensione. Non è disponibile alcun antidoto specifico e il trattamento deve essere sintomatico. Il/i cerotto/i deve/devono essere rimosso/i. Le suddette informazioni sono applicabili anche per il sovradosaggio nei bambini.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Codice ATC: G03CA03

Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale

Il principio attivo 17- $\beta$ -estradiolo sintetico è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Sostituisce la perdita di produzione di estrogeni nelle donne in menopausa e allevia i sintomi menopausali.

#### Informazioni fornite dagli studi clinici

- La riduzione dei sintomi da carenza di estrogeni e dei disturbi del sanguinamento
- La riduzione dei sintomi della menopausa si ha durante le prime settimane di trattamento.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'emivita media dell'estradiolo nel plasma è di circa 1 ora. La clearance plasmatica è 650-900 litri/die/m<sup>2</sup>. L'estradiolo viene metabolizzato principalmente nel fegato. I metaboliti più importanti sono estriolo, estrone e i loro coniugati (glucuronidi, solfati), che sono molto meno attivi dell'estradiolo. I metaboliti dell'estradiolo vengono eliminati soprattutto per via renale sotto forma di glucuronidi e solfati. I metaboliti dell'estradiolo passano attraverso il circolo enteroepatico fino a essere eliminati nelle feci.

Dopo l'applicazione cutanea di EPIESTROL Septem, l'estradiolo viene rilasciato nella cute dalla matrice adesiva contenente il principio attivo e raggiunge direttamente la circolazione sistemica, evitando il metabolismo di primo passaggio nel fegato. Conseguentemente, il rapporto estradiolo/estrone nel plasma, che scende a valori inferiori a 1 dopo la menopausa e durante la terapia estrogenica sostitutiva orale, ritorna al valore premenopausale (circa 1) con la somministrazione transdermica di estradiolo.

Il rilascio nominale giornaliero in vivo di EPIESTROL Septem 50 è di 50  $\mu$ g di estradiolo; il sistema è attivo per una settimana. La velocità di rilascio permette di

Pagina 44 di 55

ottenere concentrazioni sieriche fisiologiche di estradiolo, ossia nel range di quelle osservate nella prima fase follicolare premenopausale, che si mantengono costanti per tutto il periodo di applicazione del cerotto. Concentrazioni fisiologiche di estradiolo sono state raggiunte 6 ore dopo l'applicazione di EPIESTROL Septem 50 nelle donne in postmenopausa, con concentrazioni medie (C<sub>media</sub>) al di sopra di 257 pmol/l dopo 12 ore.

In seguito ad applicazioni ripetute di EPIESTROL Septem 50 cerotti a intervalli settimanali, allo steady-state è stato ottenuto un valore medio delle concentrazioni sieriche massime (C<sub>max</sub>) di estradiolo di 286 pmol/l. La concentrazione sierica di estradiolo è rimasta compresa tra i livelli fisiologici delle donne in premenopausa durante i sette giorni di applicazione ed è tornata a valori basali entro 12-24 ore dalla rimozione del cerotto.

La concentrazione media (C<sub>media</sub>) di estradiolo allo steady-state è stata di 180 pmol/l. La C<sub>min</sub> (valle) di estradiolo allo steady-state è stata di 106 pmol/l.

### **5.3 Dati pre clinici di sicurezza**

Gli studi sugli animali hanno mostrato gli effetti estrogenici previsti. Non ci sono rilevanti dati preclinici tali da far prevedere che ci siano effetti addizionali a quelli già descritti nelle altre sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Gli studi di tollerabilità locale nel coniglio hanno evidenziato una buona tollerabilità cutanea del cerotto transdermico sia dopo applicazione singola che ripetuta. Il cerotto non ha dimostrato nessun potenziale di sensibilizzazione nella cavia.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Matrice adesiva contenente estradiolo: copolimeri acrilici (Durotak 387-2353, Durotak 387-2287).

Pellicola di supporto: polietilene tereftalato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Stabilità**

Due anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. EPIESTROL Septem deve essere conservato in bustine integre.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

EPIESTROL Septem 50 è confezionato in un astuccio di cartone contenente 4 o 12 sistemi di rilascio transdermico sigillati individualmente in bustine protettive costituite da 4 strati: Surlyn, materiale termosaldabile (strato interno), foglio di alluminio, polietilene e carta (strato esterno).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Aprire la bustina strappandola a partire dalla tacca segnata ed estrarre il cerotto (non usare forbici per evitare di danneggiare il cerotto).

Tenere il cerotto tra il pollice e l'indice, dall'angolo della tacca. Staccare il foglio protettivo con l'altra mano e buttarlo.

Non toccare la parte adesiva del cerotto. Tenendo sempre il cerotto tra il pollice e l'indice, nella parte ancora coperta dal foglio protettivo, applicarlo sulla pelle. Staccare la parte di foglio protettivo ancora rimasta e premere bene su tutta la superficie del cerotto per circa 10 secondi.  
Ripassare di nuovo con un dito lungo i margini per garantire una buona adesione.

Dopo l'uso, il cerotto deve essere ripiegato con la parte adesiva al suo interno e gettato via.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE AL L'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
ROTTAPHARM S.P.A. Galleria Unione, 5, 20122 - Milano (MI)

**8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
EPIESTROL Septem 50 microgrammi/24 ore 4 cerotti transdermici 5,0 mg A.I.C.  
029000066  
EPIESTROL Septem 50 microgrammi/24 ore 12 cerotti transdermici 5,0 mg A.I.C.  
029000078

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
Febbraio 2000 / Febbraio 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EPIESTROL Septem 75 microgrammi/24 ore, cerotto transdermico

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico contiene: 7,74 mg di estradiolo emidrato equivalente a 7,5 mg di estradiolo/33,75 cm<sup>2</sup> rilasciante 75 µg di estradiolo in 24 ore.

Eccipienti

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico. Ogni cerotto transdermico è trasparente, incolore, leggermente opaco, di forma ellittica e con un codice identificativo stampato, coperto da un rivestimento protettivo rettangolare e trasparente.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) dei sintomi da carenza di estrogeni in donne ad almeno 6 mesi dall'ultima mestruazione. L'esperienza in donne al di sopra di 65 anni di età è limitata.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### *Posologia*

EPIESTROL Septem è un cerotto di solo estrogeno da applicare sulla pelle una volta alla settimana in modo da assicurare all'organismo un apporto continuo di estradiolo, il cerotto deve essere rimosso dopo 7 giorni e sostituito con un nuovo cerotto.

EPIESTROL Septem è disponibile in tre dosaggi: EPIESTROL Septem 25, 50, 75.

Per l'inizio e la continuazione del trattamento dei sintomi postmenopausali, deve essere utilizzata la dose minima efficace per il più breve periodo di tempo (vedere anche paragrafo 4.4).

Il trattamento viene normalmente iniziato con EPIESTROL Septem 25.

Se dopo un trattamento di 1-2 mesi con EPIESTROL Septem 25 applicato una volta alla settimana, i sintomi da carenza di estrogeni non risultano neutralizzati, può essere somministrato un dosaggio più elevato.

In caso di effetti indesiderati o di sintomi di sovradosaggio (es. tensione mammaria e/o sanguinamento vaginale), la dose deve essere ridotta.

Nelle donne con utero intatto, deve essere somministrato anche un progestinico approvato come terapia aggiuntiva al trattamento estrogenico per almeno 12-14 giorni di ogni mese/ciclo di 28 giorni allo scopo di contrastare lo sviluppo di un'iperplasia endometriale dovuta a stimolazione estrogenica (vedere paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

A meno che non sia stata precedentemente diagnosticata un'endometriosi, l'aggiunta di un progestinico non è raccomandata nelle donne isterectomizzate.

Nelle donne che non stanno già assumendo una terapia estrogenica, il trattamento con EPIESTROL Septem può essere iniziato in qualsiasi momento. Le donne che

stanno già assumendo una terapia ciclica o sequenziale estrogeno/progestinica devono completare il ciclo di trattamento in corso prima di iniziare il trattamento con EPIESTROL Septem; il momento più appropriato per iniziare il trattamento con EPIESTROL Septem è il primo giorno di sanguinamento da sospensione.

Le donne che stanno già assumendo una terapia continua combinata estrogeno/progestinica possono passare direttamente al trattamento con EPIESTROL Septem.

#### *Modo di somministrazione*

Applicare EPIESTROL Septem sulla cute dei fianchi, del quadrante superiore dei glutei oppure della regione lombare o addominale premendo bene su tutta la superficie del cerotto e lungo i margini per garantire una buona adesione.

La capacità di assorbimento della cute è il fattore che determina la velocità di rilascio di estradiolo da EPIESTROL Septem. L'applicazione su un'area differente (superiore) da quelle raccomandate non è consigliabile, poiché ciò potrebbe influire sul rilascio di estradiolo.

La cute nel punto di applicazione deve essere pulita, asciutta, non unta e non deve presentare arrossamenti o irritazioni. Devono essere evitate le aree del corpo che formano pieghe o che

Sono sottoposte a sfregamento durante il movimento.

EPIESTROL Septem non deve essere applicato sul seno o vicino ad esso.

I cerotti non devono essere applicati per due volte consecutive sulla stessa parte di pelle.

Se il cerotto viene applicato correttamente aderirà alla pelle senza problemi per il periodo richiesto di 1 settimana. In caso di distacco, il cerotto deve essere sostituito con un cerotto nuovo per il restante periodo della settimana di trattamento. Successivamente, la sostituzione del cerotto deve comunque avvenire regolarmente al fine di ripristinare lo schema iniziale di trattamento della paziente. Analogamente, se il cerotto non viene sostituito nel giorno previsto, è necessario provvedere il prima possibile alla sua sostituzione. In seguito, il cerotto dovrà essere sostituito rispettando le date precedentemente fissate. La mancata applicazione di un nuovo cerotto nel giorno previsto può aumentare la probabilità che si verifichino sanguinamento da rottura e spotting.

Se il cerotto viene applicato correttamente, la paziente può fare il bagno o la doccia. Tuttavia, il cerotto potrebbe staccarsi dopo un bagno molto caldo o una sauna. Se ciò dovesse succedere, il cerotto dovrebbe essere sostituito con uno nuovo (come descritto sopra). Possibilmente, la sauna dovrebbe essere programmata nel giorno stabilito per la sostituzione del cerotto.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Carcinoma mammario pregresso, sospetto o accertato;
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti sospetti o accertati (per es. cancro endometriale);
- Sanguinamento genitale non diagnosticato;
- Iperplasia endometriale non trattata;
- Tromboembolismo venoso in atto o pregresso (trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- Disturbi trombofilici noti (ad es. carenza di proteina C, proteina S, o da antitrombina, vedere sezione 4.4);
- Malattia tromboembolica arteriosa attiva o recente (per es. Angina pectoris, infarto miocardico);

- Epatopatia acuta o storia di epatopatia finché gli esami di funzione epatica non siano tornati nella norma;
- Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- Porfiria.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali, la TOS deve essere iniziata solo in presenza di sintomi che influiscono negativamente sulla qualità della vita. In tutti i casi, deve essere effettuata un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici almeno su base annuale e la TOS deve essere continuata fino a quando i benefici superano i rischi.

Le evidenze riguardanti i rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa prematura sono limitate. Tuttavia, a causa del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il bilancio dei rischi e dei benefici per queste donne può essere più favorevole rispetto a quello per le donne di età più avanzata.

#### Esame medico/controlli successivi

Prima di iniziare o riprendere una TOS, deve essere raccolta l'anamnesi personale e familiare completa e deve essere eseguito un esame obiettivo (includente la valutazione della regione pelvica e del seno), guidato dall'anamnesi clinica e dalle controindicazioni ed avvertenze d'uso. Durante il trattamento sono raccomandati controlli periodici di frequenza e natura adeguate per ogni singola paziente. Le donne dovrebbero ricevere indicazioni in merito a quali cambiamenti del loro seno riferire al proprio medico o infermiere/a (vedere di seguito paragrafo "Cancro al seno"). Le indagini cliniche, incluse tecniche di imaging appropriate come la mammografia, devono essere eseguite in linea con le pratiche di screening attualmente accettate, da modificare all'occorrenza in funzione delle necessità cliniche del singolo caso.

#### Condizioni che richiedono un particolare monitoraggio

Nel caso in cui una delle seguenti condizioni sia presente, si sia verificata in passato e/o si sia aggravata durante la gravidanza o un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere strettamente monitorata. Bisogna tenere conto del fatto che queste condizioni possono ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con EPIESTROL Septem, in particolare:

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

#### Motivi che richiedono una sospensione immediata del trattamento

La terapia deve essere interrotta nel caso in cui si venga a conoscenza di una controindicazione e nelle seguenti situazioni:

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

#### Iperplasia endometriale e carcinoma

- 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 riferito del rischio di carcinoma endometriale nelle utilizzatrici di soli estrogeni è da 2 a 12 volte superiore rispetto alle non utilizzatrici, a seconda della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Dopo l'interruzione del trattamento, il rischio può rimanere elevato per almeno 10 anni.
- Nelle donne non isterectomizzate, l'aggiunta di un progestinico somministrato ciclicamente per almeno 12 giorni al mese/ciclo di 28 giorni o la terapia estroprogestinica combinata continua previene il rischio in eccesso associato alla TOS a base di soli estrogeni.
- Per i cerotti che rilasciano più di 50 µg/die, la sicurezza endometriale della terapia progestinica aggiuntiva non è stata dimostrata.
- Sanguinamenti da rottura e spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se sanguinamenti da rottura o spotting compaiono qualche tempo dopo l'inizio della terapia o continuano dopo che il trattamento è stato interrotto, le cause di tali eventi devono essere accertate, anche mediante biopsia endometriale, al fine di escludere una neoplasia maligna dell'endometrio.
- Una stimolazione estrogenica non bilanciata può portare alla trasformazione premaligna o maligna di focolai residui di endometriosi. Pertanto, nelle donne sottoposte a isterectomia per endometriosi, l'aggiunta di progestinici alla terapia sostitutiva estrogenica deve essere considerata nei casi di endometriosi residua nota.

#### Cancro al seno

Le evidenze complessive suggeriscono un rischio aumentato di cancro al seno nelle donne che assumono la TOS estroprogestinica combinata e, possibilmente, anche la TOS a base di soli estrogeni, a seconda della durata di assunzione della terapia.

#### Terapia estroprogestinica combinata

- Lo studio randomizzato controllato con placebo Women's Health Initiative (WHI) e studi epidemiologici hanno coerentemente riportato un aumento del rischio di cancro al seno nelle donne trattate con estroprogestinici combinati per la TOS, con tale aumento che diventa evidente dopo circa 3 anni (vedere paragrafo 4.8).

#### Terapia a base di soli estrogeni

- Lo studio WHI non ha rilevato alcun aumento del rischio di cancro al seno nelle donne isterectomizzate che utilizzato la TOS a base di soli estrogeni. Studi osservazionali hanno riferito per lo più un rischio leggermente aumentato di ricevere una diagnosi di cancro al seno, che è sostanzialmente inferiore a quello osservato nelle utilizzatrici di combinazioni estroprogestiniche (vedere paragrafo 4.8).

L'aumento del rischio diventa evidente entro alcuni anni di utilizzo, ma ritorna ai livelli basali nell'arco di alcuni anni (al massimo cinque) dopo l'interruzione del trattamento.

La TOS, soprattutto la terapia estroprogestinica combinata, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che può interferire negativamente con la rilevazione radiologica del cancro al seno.

### Cancro ovarico

Il cancro ovarico è molto più raro del cancro al seno. L'evidenza epidemiologica ottenuta da una grande meta-analisi suggerisce un leggero aumento del rischio nelle donne sottoposte ad una terapia ormonale sostitutiva a base di soli estrogeni o una TOS estrogeno-progestinica combinata, che si manifesta entro 5 anni di utilizzo e diminuisce nel tempo dopo l'interruzione. Alcuni altri studi, tra cui lo studio WHI, suggeriscono che l'uso della terapia ormonale sostitutiva combinata può essere associato ad un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

### Tromboembolia venosa

- La TOS è associata a un rischio 1,3-3 volte superiore di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), ossia trombosi venosa profonda o embolia polmonare. L'insorgenza di tale evento è più probabile nel primo anno di TOS rispetto ai successivi anni di trattamento (vedere paragrafo 4.8).
- Le pazienti con un precedente caso di TEV o con stati trombofilici noti sono a rischio aumentato di TEV e la TOS può aumentare ulteriormente questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).
- I fattori di rischio generalmente riconosciuti per TEV includono l'uso di estrogeni, l'età avanzata, la chirurgia maggiore, l'immobilizzazione prolungata, l'obesità (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>), la gravidanza/il periodo postpartum, il lupus eritematoso sistemico (LES), e il cancro. A tutt'oggi non vi è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose nella TEV.
- Come in tutti i pazienti postoperatori, devono essere considerate misure profilattiche atte a prevenire la TEV nel periodo che segue l'intervento chirurgico. Se un intervento di chirurgia maggiore deve essere seguito da un periodo di immobilizzazione prolungata, si raccomanda di sospendere temporaneamente la TOS per un periodo di 4-6 settimane prima dell'intervento. Il trattamento non deve essere reintrodotta finché la donna non ha recuperato la completa mobilità.
- Nelle donne con anamnesi personale negativa per TEV ma che hanno un parente di primo grado con anamnesi positiva per trombosi in giovane età, lo screening può essere proposto dopo aver fornito alla paziente un'accurata consulenza sulle sue limitazioni (solo una percentuale di difetti trombofilici viene identificata mediante lo screening). Se viene identificato un difetto trombofilico copresente con la trombosi tra i membri della famiglia o se l'alterazione è 'grave' (es. carenza di antitrombina, di proteina S o di proteina C o una combinazione di alterazioni), la TOS è controindicata.
- Nelle donne che assumono già la terapia anticoagulante cronica, è necessaria un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio dell'uso della TOS.
- Se la TEV si sviluppa dopo l'inizio della terapia, il farmaco deve essere interrotto. Le pazienti devono essere informate di contattare immediatamente il proprio medico non appena notano la comparsa di un potenziale sintomo tromboembolico (es. gamba gonfia e dolente, dolore improvviso al petto, dispnea).

## Malattia coronarica

Non vi sono evidenze derivate da studi randomizzati controllati che avvalorino un effetto protettivo nei confronti dell'infarto miocardico nelle donne con o senza CAD esistente che hanno ricevuto la TOS estroprogestinica combinata o a base di soli estrogeni.

### Terapia estroprogestinica combinata

Durante l'uso della TOS estroprogestinica combinata, il rischio relativo di CAD aumenta leggermente. Poiché il rischio assoluto di CAD in condizioni basali dipende fortemente dall'età, il numero di casi extra di CAD dovuti all'uso di estrogeni+progestinici è molto basso nelle donne sane prossime alla menopausa, ma aumenterà con l'avanzare dell'età.

### Terapia a base di soli estrogeni

I dati derivati dagli studi randomizzati controllati non hanno rilevato alcun aumento del rischio di CAD nelle donne isterectomizzate che utilizzano la terapia a base di soli estrogeni.

## Ictus ischemico

La terapia estroprogestinica combinata e la terapia a base di soli estrogeni sono associate a un rischio fino a 1,5 volte superiore di ictus ischemico. Il rischio relativo non cambia con l'età o con il tempo dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio di ictus in condizioni basali dipende fortemente dall'età, il rischio globale di ictus nelle donne che utilizzano la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.8).

## Altre condizioni

- Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica e, pertanto, le pazienti con disfunzione cardiaca o renale devono essere sottoposte ad attenta osservazione.
- Le donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite strettamente durante la terapia estrogenica sostitutiva o la terapia ormonale sostitutiva, poiché sono stati riferiti casi rari di importanti aumenti dei trigliceridi plasmatici che hanno portato a pancreatite in pazienti trattate con la terapia estrogenica che presentavano questa condizione.
- Gli estrogeni aumentano i livelli di globulina legante l'ormone tiroideo (TBG), con conseguente aumento dei livelli circolanti totali di ormone tiroideo misurati dalla proteina legante lo iodio (PBI), dai livelli di T4 (metodo su colonna o dosaggio radioimmunologico) o dai livelli di T3 (dosaggio radioimmunologico). La captazione su resina di T3 risulta ridotta, a riflettere l'aumento di TBG. Le frazioni libere di T4 e di T3 rimangono immutate. Altre proteine leganti, come la globulina legante i corticosteroidi (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), possono risultare aumentate nel siero e determinare un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e di steroidi sessuali. Le frazioni ormonali libere o biologicamente attive sono immutate. Altre proteine plasmatiche possono risultare aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).
- L'uso della TOS non migliora la funzione cognitiva. Alcune evidenze indicano un rischio aumentato di probabile demenza nelle donne che iniziano a utilizzare la TOS combinata continua o la TOS a base di soli estrogeni dopo l'età di 65 anni.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d' iterazione**

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, particolarmente il citocromo P450, come anticonvulsivanti (es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e gli antinfettivi (rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Il ritonavir e il nelfinavir, sebbene siano noti come forti inibitori, presentano al contrario proprietà di induzione quando usati in concomitanza con ormoni steroidei. Preparati a base di erbe contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono indurre il metabolismo degli estrogeni.

I preparati transdermici, evitando l'effetto di primo passaggio epatico, sono meno influenzati dagli induttori enzimatici rispetto ai preparati orali.

Dal punto di vista clinico un aumentato metabolismo di estrogeni e progestinici può ridurre l'efficacia e comportare modificazioni nel sanguinamento uterino.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

EPIESTROL Septem non è indicato in gravidanza. Se si inizia una gravidanza durante il trattamento con EPIESTROL Septem, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici condotti a tutt'oggi relativamente all'esposizione accidentale del feto agli estrogeni non indicano effetti teratogeni o fetotossici.

##### **Allattamento**

EPIESTROL Septem non è indicato durante l'allattamento.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Più di 700 pazienti sono stati trattati con questo prodotto medicinale negli studi clinici. Circa il 10-17% delle pazienti trattate con EPIESTROL Septem nell'ambito degli studi clinici ha sviluppato reazioni avverse sistemiche che sono state lievi e transitorie. Tensione mammaria è stata riportata nel 20-35% delle pazienti. Reazioni locali nel sito di applicazione, soprattutto eritema lieve con o senza prurito, si sono verificate nel 10-25% delle pazienti.

Gli effetti indesiderati gravi associati all'uso di una terapia ormonale sostitutiva sono elencati anche al paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

La seguente tabella riporta gli effetti indesiderati segnalati dalle pazienti sottoposte a terapia ormonale sostitutiva (TOS) in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOC).

<b>Classificazion e per sistemi e organi</b>	<b>ADR comuni (<math>\geq 1/100</math>, &lt;1/10)</b>	<b>ADR non comuni (<math>\geq 1/1.000</math>, &lt;1/100)</b>	<b>ADR rare (<math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Frequenza Non Nota*</b>
Infezioni e infestazioni		Candidiasi della vagina		
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni da ipersensibilità		
Disturbi del	Aumento o			

<b>Classificazioni e per sistemi e organi</b>	<b>ADR comuni (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>ADR non comuni (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>ADR rare (&lt;1/1.000)</b>	<b>Frequenza Non Nota*</b>
metabolismo e della nutrizione	calo ponderale			
Disturbi psichiatrici		Umore depresso	Ansia Riduzione o aumento della libido	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri	Emicrania	Probabile demenza sopra i 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4) Corea Esacerbazione dell'epilessia
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi	Intolleranza alle lenti a contatto	
Patologie cardiache		Palpitazioni		
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea	Dispepsia	Gonfiore, vomito	Pancreatite (in donne con ipertrigliceridemia pre-esistente) Malattia da reflusso gastroesofageo
Patologie epatobiliari		Patologia della colecisti		Funzione epatica anormale, a volte accompagnata da ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, prurito	Eritema nodoso, orticaria	Irsutismo, acne	Angioedema Eritema multiforme Porpora vascolare Cloasma Reazioni nel sito di applicazione: eritema con o senza prurito
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Crampi muscolari	

<b>Classificazioni e per sistemi e organi</b>	<b>ADR comuni (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>ADR non comuni (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>ADR rare (&lt;1/1.000)</b>	<b>Frequenza Non Nota*</b>
Patologie dell'apparato riproduttivo e al seno	Metrorragia  Sanguinamento uterino/vaginale incluso spotting	Dolore al seno, tensione mammaria	Dismenorrea, perdite vaginali, sindrome di tipo premenstruale, ingrossamento del seno	Mastopatia fibrocistica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema	Affaticamento	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				Cancro della mammella <sup>a</sup> Neoplasie estrogeno-dipendenti benigne e maligne, e.g. cancro endometriale <sup>b</sup> , cancro dell'ovaio <sup>c</sup> , aumento di dimensione del leiomioma
Patologie vascolari				Ictus Tromboembolismo arterioso i.e. angina e infarto miocardico <sup>e</sup> . Per ulteriori informazioni vedere paragrafi 4.3 e 4.4. Tromboembolia venosa <sup>d</sup> , i.e. trombosi venosa profonda della gamba o della pelvi, embolia polmonare. Per ulteriori informazioni

<b>Classificazioni e per sistemi e organi</b>	<b>ADR comuni (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>ADR non comuni (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>ADR rare (&lt;1/1.000)</b>	<b>Frequenza Non Nota*</b>
				vedere paragrafi 4.3 e 4.4.
Patologie renali e urinarie				Incontinenza urinaria

Viene usato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una determinata reazione, i suoi sintomi e le condizioni correlate.

\* Effetti indesiderati provenienti da segnalazione post-marketing spontanee, che non sono state osservate durante gli studi clinici.

### Rischio di cancro al seno

- È stato riferito un rischio fino a 2 volte superiore di diagnosi di cancro al seno nelle donne che assumono la terapia estroprogestinica combinata per oltre 5 anni.
- Qualsiasi aumento del rischio nelle utilizzatrici della terapia a base di soli estrogeni è sostanzialmente inferiore rispetto a quello osservato nelle utilizzatrici di combinazioni estroprogestiniche.
- Il livello di rischio dipende dalla durata dell'impiego (vedere paragrafo 4.4).
- Di seguito vengono presentati i risultati del più ampio studio randomizzato controllato con placebo (studio WHI) e del maggiore studio epidemiologico (MWS).

### **Million Women study - Rischio aggiuntivo stimato di cancro al seno dopo 5 anni di utilizzo**

Intervallo di età (anni)	Ulteriori casi per 1000 donne che non hanno mai assunto la TOS per un periodo di 5 anni <sup>*2</sup>	Rischio relativo e IC al 95% <sup>#</sup>	Ulteriori casi per 1000 utilizzatrici della TOS in un periodo di 5 anni (IC al 95%)
<b>Terapia a base di soli estrogeni</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
<b>Terapia Estroprogestinica combinata</b>			
50-65	9-12	1,7	6(5-7)
<sup>*2</sup> Ripreso dai tassi di incidenza in condizioni basali nei paesi sviluppati. <sup>#</sup> Rischio relativo globale. Il rischio relativo non è costante ma aumenterà con l'aumentare della durata dell'uso. Nota: poiché l'incidenza di base del cancro al seno differisce per paese dell'UE, il numero di casi addizionali di cancro al seno cambierà in proporzione.			

### **Studi WHI per gli Stati Uniti - Rischio aggiuntivo di cancro al seno dopo 5 anni di utilizzo**

Intervallo d'età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio	Rischio relativo e IC al 95%	Ulteriori casi per 1000 utilizzatrici
-------------------------	--------------------------------------	------------------------------	---------------------------------------

	placebo in un periodo di 5 anni		della TOS in un periodo di 5 anni (IC al 95%)
<b>Terapia a base di estrogeni (CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 -1,0)	-4 (-6 - 0) * <sup>3</sup>
<b>Terapia estroprogestinica (CEE + MPA) #</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
<sup>*3</sup> Studi WHI sulle donne senza utero, che non hanno mostrato un aumento del rischio di cancro al seno <sup>#</sup> Quando l'analisi si è limitata a donne che non avevano assunto la TOS prima dello studio, non è stato rilevato alcun evidente aumento di rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio è risultato superiore rispetto a quello osservato nelle non utilizzatrici.			

### Rischio di cancro dell'endometrio

#### Donne in postmenopausa con utero

Il rischio di cancro dell'endometrio è di circa 5 su ogni 1000 donne con utero che non assumono la TOS. Nelle donne con utero, l'uso della TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato perché aumenta il rischio di cancro dell'endometrio (vedere paragrafo 4.4). A seconda della durata dell'uso di soli estrogeni e della dose di estrogeni, l'aumento del rischio di cancro dell'endometrio negli studi epidemiologici variava tra 5 e 55 casi extra diagnosticati in ogni 1000 donne di età compresa tra 50 e 65 anni.

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

#### Cancro dell'ovaio

L'uso della TOS a base di soli estrogeni o della TOS estroprogestinica combinata è risultato associato a un lieve aumento del rischio di avere una diagnosi di cancro ovarico (vedere paragrafo 4.4). Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riportato un aumento del rischio di cancro ovarico nelle donne che attualmente utilizzano la terapia ormonale sostitutiva rispetto alle donne che non hanno mai usato la terapia ormonale sostitutiva (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni in trattamento da 5 anni con la terapia ormonale sostitutiva, questo si traduce in circa 1 caso in più su 2000 utilizzatrici. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non sono in trattamento con la terapia ormonale sostitutiva, circa 2 donne su 2000 riceveranno una diagnosi di cancro ovarico nel corso di un periodo di 5 anni.

#### Rischio di tromboembolia venosa

La TOS è associata a un aumento di 1,3-3 volte del rischio relativo di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), ossia trombosi venosa profonda o embolia polmonare. L'insorgenza di tale evento è più probabile nel primo anno di utilizzo della TO (vedere paragrafo 4.4). Di seguito vengono presentati i risultati degli studi WHI:

### **Studi WHI - Rischio aggiuntivo di TEV in un periodo di utilizzo di 5 anni**

Intervallo di età	Incidenza per 1000	Rapporto relativo e	Casi aggiuntivi per
-------------------	--------------------	---------------------	---------------------

(anni)	donne nel braccio placebo in un periodo di 5 anni	IC al 95%	1000 utilizzatrici della TOS
Terapia orale a base di soli estrogeni <sup>*4</sup>			
50-59	7	1,2 (0,6 -2,4)	1 (-3 - 10)
Terapia orale estroprogestinica combinata			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
<sup>*4</sup> Studio condotto in donne senza utero			

#### Rischio di malattia coronarica

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

#### Rischio di ictus ischemico

- L'uso della terapia a base di soli estrogeni e della terapia estroprogestinica è associato ad un aumento del rischio relativo di ictus ischemico fino a 1,5 volte. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'uso della TOS.
- Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata d'impiego, ma poiché il rischio in condizioni basali è fortemente dipendente dall'età, il rischio globale di ictus nelle donne che assumono la TOS aumenterà con l'età, vedere paragrafo 4.4.

#### **Studi WHI combinati - Rischio aggiuntivo di ictus ischemico<sup>\*5</sup> in un periodo di utilizzo di 5 anni**

Intervallo d'età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo in un periodo di 5 anni	Rischio relativo e IC al 95%	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici della TOS per più di 5 anni
50-59	8	1,3 (1,1 -1,6)	3 (1 - 5)
<sup>*5</sup> non è stata fatta alcuna distinzione tra ictus ischemico e ictus emorragico			

#### **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 sovradosaggio è un'evenienza improbabile con l'applicazione transdermica. In alcune donne potrebbero manifestarsi nausea, vomito sonnolenza, capogiro e sanguinamento da sospensione. Non è disponibile alcun antidoto specifico e il trattamento deve essere sintomatico. Il/la cerotto/i deve/devono essere rimosso/i. Le suddette informazioni sono applicabili anche per il sovradosaggio nei bambini.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: G03CA03

Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale

Il principio attivo 17-β-estradiolo sintetico è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Sostituisce la perdita di produzione di estrogeni nelle donne in menopausa e allevia i sintomi menopausali.

#### Informazioni fornite dagli studi clinici

- La riduzione dei sintomi da carenza di estrogeni e dei disturbi del sanguinamento
- La riduzione dei sintomi della menopausa si ha durante le prime settimane di trattamento.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'emivita media dell'estradiolo nel plasma è di circa 1 ora. La clearance plasmatica è 650-900 litri/die/m<sup>2</sup>. L'estradiolo viene metabolizzato principalmente nel fegato. I metaboliti più importanti sono estriolo, estrone e i loro coniugati (glucuronidi, solfati), che sono molto meno attivi dell'estradiolo. I metaboliti dell'estradiolo vengono eliminati soprattutto per via renale sotto forma di glucuronidi e solfati. I metaboliti dell'estradiolo passano attraverso il circolo enteroepatico fino a essere eliminati nelle feci.

Dopo l'applicazione cutanea di EPIESTROL Septem, l'estradiolo viene rilasciato nella cute dalla matrice adesiva contenente il principio attivo e raggiunge direttamente la circolazione sistemica, evitando il metabolismo di primo passaggio nel fegato. Conseguentemente, il rapporto estradiolo/estrone nel plasma, che scende a valori inferiori a 1 dopo la menopausa e durante la terapia estrogenica sostitutiva orale, ritorna al valore premenopausale (circa 1) con la somministrazione transdermica di estradiolo.

Il rilascio nominale giornaliero in vivo di EPIESTROL Septem 75 è di 75 µg di estradiolo; il sistema è attivo per una settimana. La velocità di rilascio permette di ottenere concentrazioni sieriche fisiologiche di estradiolo, ossia nel range di quelle osservate nella prima fase follicolare premenopausale, che si mantengono costanti per tutto il periodo di applicazione del cerotto. Concentrazioni fisiologiche di estradiolo sono state raggiunte 6 ore dopo l'applicazione di EPIESTROL Septem 75 nelle donne in postmenopausa, con concentrazioni medie (C<sub>media</sub>) al di sopra di 367 pmol/l dopo 12 ore.

In seguito ad applicazioni ripetute di EPIESTROL Septem 75 cerotti a intervalli settimanali, allo steady-state è stato ottenuto un valore medio delle concentrazioni sieriche massime (C<sub>max</sub>) di estradiolo di 404 pmol/l. La concentrazione sierica di estradiolo è rimasta compresa tra i livelli fisiologici delle donne in premenopausa durante i sette giorni di applicazione ed è tornata a valori basali entro 12-24 ore dalla rimozione del cerotto.

La concentrazione media (C<sub>media</sub>) di estradiolo allo steady-state è stata di 242 pmol/l. La C<sub>min</sub> (valle) di estradiolo allo steady-state è stata di 125 pmol/l.

### 5.3 Dati pre clinici di sicurezza

Gli studi sugli animali hanno mostrato gli effetti estrogenici previsti. Non ci sono rilevanti dati preclinici tali da far prevedere che ci siano effetti addizionali a quelli già descritti nelle altre sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Gli studi di tollerabilità locale nel coniglio hanno evidenziato una buona tollerabilità cutanea del cerotto transdermico sia dopo applicazione singola che ripetuta. Il cerotto non ha dimostrato nessun potenziale di sensibilizzazione nella cavia.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Matrice adesiva contenente estradiolo: copolimeri acrilici (Durotak 387-2353, Durotak 387-2287).

Pellicola di supporto: polietilene tereftalato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Stabilità**

Due anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

EPIESTROL Septem deve essere conservato in bustine integre.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

EPIESTROL Septem 75 è confezionato in un astuccio di cartone contenente 4 o 12 sistemi di rilascio transdermico sigillati individualmente in bustine protettive costituite da 4 strati: Surlyn, materiale termosaldabile (strato interno), foglio di alluminio, polietilene e carta (strato esterno).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Aprire la bustina strappandola a partire dalla tacca segnata ed estrarre il cerotto (non usare forbici per evitare di danneggiare il cerotto).

Tenere il cerotto tra il pollice e l'indice, dall'angolo della tacca. Staccare il foglio protettivo con l'altra mano e buttarlo.

Non toccare la parte adesiva del cerotto. Tenendo sempre il cerotto tra il pollice e l'indice, nella parte ancora coperta dal foglio protettivo, applicarlo sulla pelle. Staccare la parte di foglio protettivo ancora rimasta e premere bene su tutta la superficie del cerotto per circa 10 secondi.

Ripassare di nuovo con un dito lungo i margini per garantire una buona adesione.

Dopo l'uso, il cerotto deve essere ripiegato con la parte adesiva al suo interno e gettato via.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

ROTTAPHARM S.P.A Galleria Unione, 5, 20122 - Milano (MI)

**8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EPIESTROL Septem 75 microgrammi/24 ore 4 cerotti transdermici 7,5 mg A.I.C.  
029000080

EPIESTROL Septem 75 microgrammi/24 ore 12 cerotti transdermici 7,5 mg A.I.C.  
029000092

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

Febbraio 2000 / Febbraio 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco