

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

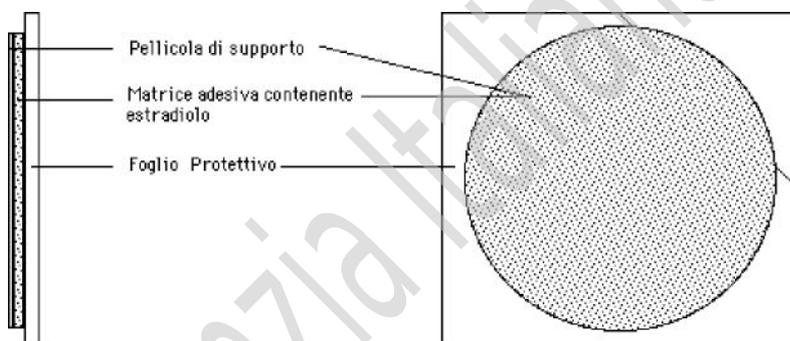
### 3. FORMA FARMACEUTICA

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 (Dermestril 25 microgrammi, 50 microgrammi, 100 microgrammi) per unità di area è identica. I tre diversi dosaggi di DERMESTRIL 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:



	DERMESTRIL		
	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

DERMESTRIL 25, 50, 100

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

DERMESTRIL 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).

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 DERMESTRIL 50 da applicare sulla pelle due volte alla settimana in modo da assicurare una somministrazione continua di ormone. Il cerotto deve essere rimosso ogni 3-4 giorni e sostituito da un nuovo cerotto. Sono disponibili tre dosaggi di DERMESTRIL, e cioè DERMESTRIL 25 microgrammi, 50 microgrammi e 100 microgrammi.

Il dosaggio deve essere adattato individualmente durante il trattamento in rapporto all'efficacia o ai sintomi da sovradosaggio (ad esempio comparsa di tensione mammaria e/o insorgenza di sanguinamenti vaginali). 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.

DERMESTRIL 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.

DERMESTRIL 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).

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"

Dermestril è somministrato ciclicamente, con un intervallo di sospensione del trattamento, di solito 21 giorni di trattamento e 7 giorni di sospensione. Il progestinico è solitamente somministrato per 12-14 giorni del ciclo; si può verificare sanguinamento nel periodo di sospensione.

#### "Continuo sequenziale":

Dermestril è somministrato senza interruzioni. Il progestinico è solitamente somministrato per 12-14 giorni durante ogni mese/ciclo di 28 giorni in maniera sequenziale. Si può verificare sanguinamento nel periodo di sospensione.

#### "Continuo combinato":

Dermestril ed il progestinico sono somministrati ogni giorno senza interruzione.

Il trattamento con DERMESTRIL 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 DERMESTRIL; il momento più appropriato per iniziare il trattamento con DERMESTRIL è il primo giorno di sanguinamento da sospensione.

Le donne che stanno già facendo uso di una terapia continua combinata estrogeno/progestinica possono passare direttamente al trattamento con DERMESTRIL.

### 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 DERMESTRIL è costituito da due parti: il sistema transdermico vero e proprio (contenente il principio attivo) ed un foglio protettivo trasparente avente un rilievo circolare a punti ed un logo bianco.

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

Applicare il cerotto sulla pelle dei fianchi oppure della regione lombare o addominale tenendo sempre il cerotto, nella parte ancora coperta dal foglio protettivo, tra il pollice e l'indice.

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.

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.

DERMESTRIL non deve essere applicato sul seno.

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

DERMESTRIL 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. 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 qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- 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 di antitrombina, vedere 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 di impiego

- Per il trattamento dei sintomi della postmenopausa, la TOS deve iniziare solo in presenza di sintomi che influiscono negativamente sulla qualità della vita. In tutti i casi 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 dei 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 clinici periodici di natura e frequenza adeguate al singolo caso. Le donne devono essere avvisate di riferire al proprio medico ogni cambiamento nel loro seno (vedere sotto "cancro al seno").

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 necessitano di un particolare controllo

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

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

- ipertensione;
- epatopatie (es. adenoma epatico);
- diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare;
- colelitiasi;
- emicrania o cefalea (grave);
- lupus eritematoso sistemico;
- anamnesi d'iperplasia endometriale (vedere di seguito);
- epilessia;
- asma;
- otosclerosi.

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

Il trattamento deve essere immediatamente interrotto 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 (vedere 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, la sicurezza endometriale dei progestinici aggiunti non è stata studiata.
- Sanguinamenti da rottura e spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se tali episodi compaiono dopo qualche tempo dall'inizio della terapia, o continuano dopo la sospensione del trattamento, le cause di tali eventi devono essere investigate, anche mediante biopsia endometriale per escludere un tumore maligno dell'endometrio.
- Una stimolazione estrogenica non bilanciata può portare alla trasformazione premaligna o maligna di focolari residui di endometriosi, perciò l'aggiunta di progestinici alla TOS con estrogeni deve essere considerata nelle donne sottoposte ad isterectomia dovuta ad endometriosi specialmente in caso di endometriosi residua.

### **Cancro della mammella**

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

#### *Terapia combinata estro-progestinica*

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

#### *Terapia a base di soli estrogeni*

- Lo studio WHI non ha rilevato alcun aumento del rischio di cancro al seno nelle donne isterectomizzate che utilizzano la TOS di soli estrogeni. Gli studi osservazionali hanno segnalato principalmente un leggero aumento del rischio di diagnosi di cancro della mammella, che è inferiore rispetto a quello riscontrato nelle donne che assumono associazioni di estrogeno-progestinico (vedere paragrafo 4.8).

I risultati di un'estesa meta-analisi mostrano che dopo la sospensione della terapia il rischio in eccesso diminuirà con il tempo e il tempo necessario per tornare ai valori di base dipende dalla durata dell'uso precedente della TOS. Quando la TOS è stata assunta per più di 5 anni, il rischio può persistere per 10 anni o più.

La TOS, in particolare il trattamento estro-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).

## Tromboembolismo venoso

- La TOS è associata a un rischio di 1.3 - 3 volte di sviluppare il tromboembolismo venoso (TEV), 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 (vedere paragrafo 4.8).
- Le pazienti con un'anamnesi di tromboembolismo venoso o con stati trombofilici noti sono a maggior rischio di TEV e la TOS può aggiungersi a questo rischio. La TOS è quindi controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).
- Fattori di rischio generalmente riconosciuti per il TEV includono l'utilizzo di estrogeni, l'età avanzata, l'alta chirurgia, l'immobilizzazione prolungata, l'obesità (BMI > 30 kg/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 senza alcuna storia personale di TEV, ma con una parentela di primo grado avente una storia di trombosi in giovane età, lo screening può essere proposto dopo attenta consulenza riguardante le sue limitazioni (solo una parte di difetti trombofilici viene identificata tramite lo screening). Se viene identificato un difetto trombofilico che si isola con la trombosi tra i membri della famiglia o se l'alterazione è 'grave' (ad es. mancanze di antitrombina, proteina S o proteina C o una combinazione di carenze) 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 medicinale 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 terapia combinata estro-progestinica o la TOS 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

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

## 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 attentamente monitorate poiché si prevede un aumento dei livelli circolanti del principio attivo presente in DERMESTRIL.
- Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite attentamente 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 possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.
- Gli estrogeni aumentano i livelli di TBG, la globulina legante l'ormone tiroideo, con conseguente aumento dei livelli di ormone tiroideo circolante misurato dalla proteina legante lo iodio (PBI), dai livelli di T4 (metodo su colonna o RIA) o T3 (metodo RIA). La captazione su resina di T3 è ridotta, a riflettere l'aumento di TBG. Le frazioni libere di T3 e T4 non sono modificate. Altre proteine leganti, come la 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.

## **Aumenti dell'ALT**

Negli studi clinici con il regime terapeutico di associazione contro le infezioni da virus dell'epatite C (HCV) costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con e senza dasabuvir, gli aumenti dell'ALT maggiori di 5 volte il limite superiore della norma (LSN) erano significativamente più frequenti nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i COC. Inoltre, anche nei pazienti trattati con glecaprevir/pibrentasvir, sono stati osservati aumenti dell'ALT nelle donne che usano farmaci contenenti etinilestradiolo come i COC. Le donne che utilizzavano medicinali contenenti estrogeni diversi dall'etinilestradiolo, come l'estradiolo, presentavano una frequenza di aumenti dell'ALT simile a quella delle donne che non ricevevano alcun estrogeno; tuttavia, a causa del numero limitato di donne che assumevano questi estrogeni di altro tipo, è necessaria prudenza in caso di co-somministrazione con il regime terapeutico di associazione costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir e con il regime a base di glecaprevir/pibrentasvir. Vedere paragrafo 4.5.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il metabolismo di estrogeni (e progestinici) può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze note per il loro effetto di induzione degli enzimi che metabolizzano i farmaci, particolarmente il citocromo P450, come 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 come l'*Hypericum perforatum* possono indurre il metabolismo di estrogeni (e progestinici).

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 profilo di sanguinamento uterino.

### **Effetto della terapia ormonale sostitutiva con estrogeni su altri medicinali**

I contraccettivi ormonali contenenti estrogeni hanno mostrato, quando co-somministrati, una significativa diminuzione delle concentrazioni plasmatiche della lamotrigina a causa dell'induzione della glucuronidazione della lamotrigina. Questo può ridurre il controllo delle crisi epilettiche. Sebbene una potenziale interazione tra la terapia ormonale sostitutiva e la lamotrigina non sia stata studiata, ci si aspetta che una simile interazione esista e che possa portare ad una riduzione del controllo delle crisi epilettiche in donne che assumono contemporaneamente entrambi i medicinali.

### **Interazioni farmacodinamiche**

Negli studi clinici con il regime terapeutico di associazione contro l'HCV costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con e senza dasabuvir, gli aumenti dell'ALT maggiori di 5 volte il limite superiore della norma (LSN) erano significativamente più frequenti nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i COC. Le donne che utilizzavano medicinali contenenti estrogeni diversi dall'etinilestradiolo, come l'estradiolo, presentavano una frequenza di aumenti dell'ALT simile a quella delle donne che non ricevevano alcun estrogeno; tuttavia, a causa del numero limitato di donne che assumevano questi estrogeni di altro tipo, è necessaria prudenza in caso di co-somministrazione con il regime terapeutico di associazione costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir e con il regime a base di glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.4).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

DERMESTRIL non è indicato in gravidanza. In caso di gravidanza durante il trattamento con DERMESTRIL, 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

DERMESTRIL 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 macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Più di 700 pazienti sono state trattate con il prodotto durante studi clinici.

Circa 10-15% delle pazienti trattate con DERMESTRIL negli studi clinici hanno avuto reazioni avverse sistemiche le quali 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 nel paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego".

La tabella seguente riporta l'elenco delle reazioni avverse, che sono state osservate nelle utilizzatrici di TOS in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOCs).

Classificazione per sistemi e organi	Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raro ( $< 1/1.000$ )
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	Mal di testa	Capogiri	Emicrania
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista	Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie cardiache		Palpitazioni	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale Nausea	Dispepsia	Gonfiore Vomito
Patologie epatobiliari		Patologia della colecisti	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash Prurito	Eritema nodoso Orticaria	Irsutismo Acne
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo			Crampi muscolari
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Metrorragia Sanguinamento uterini/vaginale incluso spotting	Dolore mammario Tensione mammaria	Dismenorrea Secrezione vaginale Sindrome premestruale Aumento del volume del seno
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema	Affaticamento

Il termine MedDra più appropriato è utilizzato per descrivere una determinata reazione ed i suoi sinonimi 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 della mammella**

- Un aumento del rischio fino a 2 volte di diagnosi di cancro al seno viene riportato nelle donne che assumono la terapia estro-progestinica combinata per oltre 5 anni.
- L'aumento di rischio in donne sottoposte ad una terapia a base di solo estrogeno è inferiore a quello osservato in donne che utilizzano combinazioni di estro-progestinici.
- Il livello di rischio dipende dalla durata dell'uso (vedere paragrafo 4.4).
- Le stime del rischio assoluto sulla base dei risultati della più ampia sperimentazione randomizzata controllata con placebo (studio WHI) e della più estesa meta-analisi di studi epidemiologici prospettici sono presentati di seguito.

**La più estesa meta-analisi di studi epidemiologici prospettici – Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea di 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Età (anni) all'inizio della TOS	Incidenza per 1000 non utilizzatrici di TOS in un periodo di 5 anni (50-54 anni)*	Rapporto di rischio	Casi aggiuntivi su 1000 utilizzatrici di TOS dopo 5 anni
<b>TOS a base di solo estrogeno</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Estro-progestinici combinati</b>			
50	13,3	1,6	8,0
*Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m <sup>2</sup> ) Nota: poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.			

**Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 10 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Età (anni) all'inizio della TOS	Incidenza per 1000 non utilizzatrici di TOS in un periodo di 5 anni (50-54 anni)*	Rapporto di rischio	Casi aggiuntivi su 1000 utilizzatrici di TOS dopo 5 anni
<b>TOS a base di solo estrogeno</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Estrogeno-progestinici combinati</b>			
50	26,6	1,8	20,8
*Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m <sup>2</sup> ) Nota: poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.			

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

Intervallo di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio del placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto di rischio & 95%CI	Ulteriori casi per 1000 donne che hanno assunto la TOS nell'arco di 5 anni (95%CI)
<b>Terapia a base di estrogeni (CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 -1,0)	-4 (6 - 0) <sup>2</sup>
<b>Terapia estro-progestinica combinata (CEE +</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

<sup>†</sup>Quando l'analisi si è limitata a donne che non hanno assunto la TOS prima dello studio non si è evidenziato alcun aumento di rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio era superiore rispetto alle donne che non l'avevano assunta.

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

### Cancro dell'endometrio

#### Donne in postmenopausa con utero

Il rischio di cancro endometriale è 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 endometriale (vedere paragrafo 4.4).

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

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

### Cancro dell'ovaio

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

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

### Rischio di tromboembolismo venoso

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

#### Studi WHI – Rischio addizionale di TEV in un periodo di utilizzo di 5 anni

Intervallo di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio del placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto di rischio & 95%CI	Ulteriori casi per 1000 pazienti che hanno assunto la TOS
<b>Terapia a base di soli estrogeni per uso orale<sup>3</sup></b>			
50-59	7	1,2 (0,6 -2,4)	1 (3 - 10)
<b>Terapia orale estro-progestinica combinata</b>			
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 (vedere 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, vedere paragrafo 4.4.

#### Studi WHI combinati – Rischio addizionale di ictus ischemico<sup>4</sup> su 5 anni di utilizzo

Intervallo di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio del placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto di rischio & 95%CI	Ulteriori casi per 1000 pazienti che hanno assunto la TOS per più di 5 anni
50-59	8	1,3 (1,1 -1,6)	3 (1 - 5)

<sup>4</sup> non è stata fatta alcuna differenziazione tra l'ictus ischemico e l'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 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.

Sintomi da sovradosaggio sono rappresentati da tensione mammaria e/o insorgenza di sanguinamenti vaginali. In questi casi dovrebbe essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio.

Se necessario, un sovradosaggio può essere rapidamente controllato togliendo il cerotto.

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Estrogeni naturali e semisintetici, non associati, codice ATC: G03CA03

Il principio attivo 17-β-estradiolo sintetico è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. 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

Allieviamento dei sintomi di deficienza estrogenica e profilo di sanguinamento.

#### Somministrazione ciclica o sequenziale

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

Un regolare sanguinamento da sospensione si è verificato nel 60-90% delle donne con una durata media di 3-4 giorni. Il sanguinamento da sospensione iniziava solitamente dopo l'ultima pillola della fase progestinica. Sanguinamento da rottura e/o spotting sono apparsi 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 e 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 Dermestril dopo due anni di trattamento l'aumento della densità minerale ossea (BMD) nella spina lombare era di 6.57±0.87.

#### Informazioni sui lipidi sierici

Considerando che non è stato dimostrato alcun beneficio della TOS nella prevenzione primaria e secondaria della arteriopatia coronarica, non è conosciuta la rilevanza clinica delle variazioni dei lipidi sierici e la sua 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. È stato comunque accertato che la somministrazione prolungata per via orale di estrogeni induce un aumento della sintesi proteica nel fegato, in particolare del substrato della renina, con conseguente aumento della pressione arteriosa.

Dopo l'applicazione cutanea di DERMESTRIL l'estradiolo viene rilasciato dalla matrice adesiva contenente il principio attivo direttamente alla pelle e giunge direttamente nel circolo sistemico, senza metabolizzazione nel fegato evitando, quindi, la stimolazione della sintesi di proteine epatiche ed un accumulo di estrone nell'organismo. Conseguentemente il rapporto estradiolo/estrone nel plasma, che diminuisce a valori inferiori a 1 dopo la menopausa e che è mantenuto costante con somministrazione orale di estrogeni, ritorna al valore premenopausale 1 con la somministrazione transdermica di estradiolo.

Il rilascio giornaliero di DERMESTRIL 25, 50, 100 in vivo è rispettivamente di 25 µg, 50 µg e 100 µg di estradiolo. Il cerotto è attivo per 4 giorni.

Dopo l'applicazione, le dosi rilasciate permettono di raggiungere concentrazioni sieriche fisiologiche di estradiolo uguali a quelle della prima fase follicolare premenopausale, che si mantengono costanti per tutto il periodo del trattamento.

Dopo l'applicazione singola di DERMESTRIL 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 DERMESTRIL.

I livelli sierici di estradiolo sono proporzionali alla dose somministrata.

In seguito ad applicazioni ripetute di DERMESTRIL 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 era 23 pg/ml.

Il  $C_{min}$  dell'estradiolo allo steady-state era di 12 pg/ml.

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

La concentrazione media di estradiolo allo steady-state era 40 pg/ml.

Il  $C_{min}$  dell'estradiolo allo steady-state era di 20 pg/ml.

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

La concentrazione media di estradiolo allo steady-state era 79 pg/ml.

Il  $C_{min}$  dell'estradiolo allo steady-state era 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 DERMESTRIL sono stati limitati all'esame della tollerabilità locale.

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

Studi di irritazione primaria e studi di sensitizzazione eseguiti sui copolimeri acrilici costituenti, insieme all'estradiolo, la matrice adesiva del cerotto, hanno confermato la sicurezza di tali componenti.

## 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

2 anni.

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

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

DERMESTRIL 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

Nessuna istruzione particolare.

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

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

DERMESTRIL 25 microgrammi cerotti transdermici: AIC n. 029001017

DERMESTRIL 50 microgrammi cerotti transdermici: AIC n. 029001029

DERMESTRIL 100 microgrammi cerotti transdermici: AIC n. 029001031

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

Data della prima Autorizzazione: Aprile 1995

Data del rinnovo più recente: Aprile 2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO