## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Progynova 2 mg compresse rivestite.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni compressa rivestita contiene estradiolo valerato 2 mg.

Eccipienti con effetti noti: lattosio e saccarosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA
Compressa bianca rivestita.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE
**4.1 Indicazioni terapeutiche**
Terapia ormonale sostitutiva (TOS) dei sintomi derivanti da carenza di estrogeni in donne in postmenopausa.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Una compressa al giorno.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Progynova è un medicinale contenente solo estrogeni.

- *Come iniziare Progynova*

Le pazienti isterectomizzate possono iniziare il trattamento in qualsiasi momento.

In pazienti con utero intatto e ciclo mestruale presente, iniziare un regime combinato con Progynova e un progestinico (vedere sotto "Regime di associazione") entro il 5° giorno della mestruazione.

Le pazienti con amenorrea, con cicli mestruali sporadici oppure in postmenopausa possono iniziare un regime combinato (vedere sotto "Regime di associazione") in qualsiasi momento, dopo aver escluso una gravidanza.

*Passaggio da altre TOS (ciclica, continua sequenziale o continua combinata)*

Le donne che stanno utilizzando altre TOS devono completare il ciclo di terapia in corso prima di iniziare la terapia con Progynova.

*Somministrazione*

Trattamento con il solo estrogeno

Ogni confezione copre 20 giorni di trattamento. Dopo ogni ciclo di 20 giorni si può osservare una pausa nell'assunzione delle compresse, di solito una settimana o meno (TOS ciclica), oppure le compresse possono essere assunte in modo continuo ogni giorno (TOS continua). In quest'ultimo caso, una volta finita una confezione, bisogna iniziarne un'altra.

Regime di associazione (estrogeno + progestinico)



Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Nelle donne con utero intatto, è consigliato l'uso concomitante di un progestinico appropriato di solito per 12-14 giorni durante ogni ciclo di 4 settimane (TOS continua sequenziale o TOS ciclica) oppure ogni giorno con ogni compressa di estrogeno senza interruzione (TOS continua combinata).

Il medico dovrebbe dare consigli su come iniziare il trattamento, alle pazienti che iniziano il trattamento per la prima volta o a quelle pazienti che cambiano il tipo di TOS (ciclica, sequenziale o continua combinata).

Il medico deve fare il possibile per facilitare ed assicurare una adeguata aderenza della paziente al regime di associazione prescritto.

Le compresse devono essere assunte intere con un po' di liquido e preferibilmente sempre alla stessa ora del giorno.

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

*Compresse dimenticate*

In caso di dimenticanza di una compressa, questa deve essere assunta appena possibile. Se sono trascorse più di 24 ore non devono essere assunte compresse aggiuntive.

La mancata assunzione di una o più dosi può aumentare la probabilità che si verifichino sanguinamento da rottura e spotting.

Per l'inizio ed il proseguimento del trattamento dei sintomi post-menopausa deve essere impiegata la dose minima efficace per la durata più breve possibile (vedere anche paragrafo 4.4).

***Informazioni supplementari per categorie particolari di pazienti***

*Bambini e adolescenti*

Progynova non è indicato per l'uso nei bambini e negli adolescenti

*Pazienti anziani*

Non ci sono dati che indichino la necessità di un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani. Per le donne di età superiore ai 65 anni, vedere paragrafo 4.4.

*Pazienti con compromissione della funzionalità epatica*

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Progynova è controindicato nelle donne con gravi malattie epatiche (vedere paragrafo 4.3).

*Pazienti con compromissione della funzionalità renale*

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

**4.3 Controindicazioni**

La TOS non deve essere iniziata in presenza di una qualunque delle situazioni sotto elencate. Se una di tali condizioni dovesse comparire durante l'uso della TOS, interrompere immediatamente il trattamento.

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Carcinoma mammario pregresso, sospetto o accertato



Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2023

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

- Sanguinamento genitale non diagnosticato
- Tumori maligni o stati precancerosi estrogeno-dipendenti (ad es. carcinoma endometriale) sospetti o accertati
- Iperplasia endometriale non trattata
- Tromboembolismo venoso in atto o pregresso (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Disturbi trombofilici accertati (ad es. deficit di Proteina C, Proteina S, o antitrombina, vedere paragrafo 4.4)
- Malattia tromboembolica arteriosa attiva o recente (ad es. angina pectoris, infarto miocardico, ictus)
- Epatopatia acuta o anamnesi di epatopatia, fino a quando i test di funzionalità epatica non siano ritornati ai valori normali;
- Porfiria

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nel trattamento dei sintomi post-menopausa, la terapia ormonale sostitutiva dovrebbe essere iniziata solo per i sintomi che compromettono la qualità della vita. In ogni caso è opportuno eseguire almeno una volta all'anno un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici del trattamento, continuando la TOS solo fino a quando i benefici attesi siano superiori ai rischi.

I dati relativi ai rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa precoce sono limitati. Tuttavia, in considerazione del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto rischio/beneficio per queste donne può essere più favorevole che per le donne di età più avanzata.

**Esame medico e controlli successivi**

Prima di iniziare o riprendere una TOS, devono essere raccolte 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 istruite circa le alterazioni a carico del seno che dovranno segnalare al medico o al personale infermieristico (vedere di seguito "Carcinoma mammario"). Indagini cliniche, compreso il ricorso ad appropriati strumenti diagnostici per immagini, come la mammografia, devono essere eseguite in linea con i protocolli clinici correntemente accettati e le necessità cliniche del singolo caso.

**Condizioni che richiedono un particolare controllo**

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

- Leiomioma (fibroidi uterini) o endometriosi
- Fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere sotto)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, ad es. eredità di primo grado per carcinoma mammario
- Ipertensione
- Epatopatie (ad es. adenoma epatico)
- Diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare
- Colelitiasi
- Emicrania o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistemico



Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2023

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

- Anamnesi di iperplasia endometriale (vedere sotto)
- Epilessia
- Asma bronchiale
- Otosclerosi
- Mastopatia benigna
- Corea minor

**Indicazioni 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
- Cefalea di tipo emicranico di nuova insorgenza
- Gravidanza

**Tumori**

**Iperplasia e carcinoma endometriale**

Nelle donne con utero intatto il rischio di iperplasia e di carcinoma endometriale è aumentato in seguito alla somministrazione di estrogeni da soli per lunghi periodi. Il rischio di carcinoma endometriale fra le utilizzatrici di soli estrogeni aumenta da 2 a 12 volte rispetto alle non utilizzatrici, in funzione della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Alla cessazione del trattamento il rischio può rimanere elevato per almeno 10 anni.

Nelle donne non isterectomizzate, l'aggiunta ciclica di un progestinico per almeno 12 giorni per mese/ciclo di 28 giorni, o una terapia estro-progestinica combinata, previene l'incremento del rischio associato alla TOS con soli estrogeni.

Per dosi orali di estradiolo superiori a 2 mg, di estrogeni equini coniugati (CEE) superiori a 0,625 mg e cerotti transdermici che rilasciano dosi di estrogeni superiori a 50 µg/die, la sicurezza endometriale dell'aggiunta di un progestinico non è stata dimostrata.

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 fenomeni devono essere indagate, anche mediante biopsia endometriale per escludere un tumore maligno dell'endometrio.

Una stimolazione estrogenica non bilanciata può portare alla trasformazione pre-maligna o maligna dei foci residui di endometriosi. L'aggiunta di progestinici alla TOS con soli estrogeni è pertanto raccomandata nelle donne sottoposte ad isterectomia per endometriosi, in caso di accertata endometriosi residua.

**Cancro della mammella**

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

Terapia combinata estro-progestinica

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

Terapia a base di soli estrogeni

Lo studio WHI non ha rilevato un aumento del rischio di carcinoma mammario nelle donne isterectomizzate che assumono TOS a base di soli estrogeni. Gli studi osservazionali hanno segnalato principalmente un leggero aumento del rischio di diagnosi di cancro della mammella, che è inferiore



Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2023

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

rispetto a quello riscontrato nelle donne che assumono associazioni di estrogeno-progestinico (vedere paragrafo 4.8).

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

La terapia ormonale sostitutiva, specialmente le associazioni estro-progestiniche, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che può rendere più difficile l'individuazione radiologica di un eventuale tumore mammario.

**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).

**Tumori epatici**

Dopo l'uso di sostanze ormonali come quelle contenute in Progynova sono stati osservati in rari casi tumori epatici benigni ed ancora più raramente tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori provocano emorragia intra-addominale pericolosa per la vita.

**Tromboembolismo venoso**

La TOS è associata ad un rischio da 1,3 a 3 volte superiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tali eventi è più probabile nel primo anno di TOS che negli anni successivi (vedere paragrafo 4.8).

Le pazienti con una storia di tromboembolismo venoso, o stati trombofilici accertati hanno un maggior rischio di TEV e la TOS può aumentare questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in tali pazienti (vedere paragrafo 4.3).

I fattori di rischio della TEV generalmente riconosciuti includono l'uso di estrogeni, l'età avanzata, intervento chirurgico maggiore, l' immobilizzazione prolungata, l' obesità (BMI > 30 kg/m2), la gravidanza/periodo post-partum, il lupus eritematoso sistemico (LES) e il cancro. Non c'è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose nella TEV.

Come per tutti i pazienti operati, devono essere considerate delle misure profilattiche per prevenire episodi di TEV post operatorio. Quando si prevede un'immobilizzazione prolungata a seguito di un intervento di chirurgia elettiva è raccomandabile interrompere temporaneamente la TOS da 4 a 6 settimane prima dell'intervento. Il trattamento non deve essere ripreso finché la donna non abbia completamente ripreso la mobilità.

In assenza di un'anamnesi personale di TEV, alle donne con un parente di primo grado con storia di trombosi in giovane età si può proporre di sottoporsi a screening, dopo averle informate delle sue limitazioni (lo screening consente di identificare solo una parte dei difetti trombofilici). Se viene identificato un difetto trombofilico che segrega con la trombosi in un familiare, o se il difetto è "grave" (ad es. deficit di antitrombina, di proteina S, di proteina C, o una combinazione di difetti) la TOS è controindicata.



Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Le donne già in trattamento cronico con anticoagulanti richiedono un accertamento accurato del rapporto beneficio-rischio della TOS.

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

Malattia coronarica (CAD)

Gli studi randomizzati controllati non evidenziano alcuna protezione nei confronti dell'infarto del miocardio nelle donne con o senza coronaropatia che abbiano ricevuto TOS estro-progestinica o a base di soli estrogeni.

- *Terapia di associazione estro-progestinica*

Il rischio relativo di coronaropatia durante l'uso di TOS estro-progestinica è lievemente aumentato. Poiché il rischio assoluto di base è in gran parte dipendente dall'età, il numero di casi aggiuntivi di coronaropatia dovuti all'uso di estro-progestinici è molto piccolo nelle donne sane da poco in menopausa, ma aumenta in età più avanzata.

- *Terapia a base di soli estrogeni*

Gli studi randomizzati controllati non hanno evidenziato un aumento del rischio di coronaropatia nelle donne isterectomizzate che fanno uso di terapia a base di soli estrogeni.

Ictus ischemico

Le terapie estro-progestiniche o a base di soli estrogeni sono associate ad un aumento del rischio di ictus ischemico che può essere pari a 1,5 volte. Il rischio relativo non si modifica con l'età o il tempo trascorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio assoluto di base è in gran parte dipendente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che fanno uso di TOS aumenterà con l'avanzare dell'età (vedere paragrafo 4.8).

Epatite C

Negli studi clinici con il regime di associazione contro il 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 in donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i COC. Inoltre, anche in pazienti trattate con glecaprevir/pibrentasvir, sono stati osservati incrementi di ALT in 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, nonché con il regime a base di glecaprevir/pibrentasvir. Vedere paragrafo 4.5.

**Altre condizioni**

- Poiché l'assunzione di estrogeni può comportare una ritenzione di liquidi, è opportuno tenere sotto controllo le pazienti affette da alterata funzionalità renale o cardiaca. Le pazienti con insufficienza renale terminale devono essere tenute sotto stretto controllo, dato che si può prevedere un aumento della concentrazione ematica del principio attivo del Progynova.
- Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere tenute sotto stretto controllo medico durante la terapia estrogenica o la TOS, poiché in questa condizione sono stati descritti rari casi di



Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2023

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

aumenti massivi dei trigliceridi plasmatici e conseguente pancreatite a seguito di terapia estrogenica.

- Gli estrogeni aumentano i livelli di TBG, la globulina legante gli ormoni tiroidei, con conseguente aumento degli ormoni tiroidei totali in circolo, misurati come PBI (iodio legato alle proteine), T4 (metodo su colonna o RIA) o T3 (metodo RIA). La captazione su resina della T3 è ridotta, a riflettere l'aumento di TBG. Le frazioni libere di T4 e T3 non sono modificate. Altre proteine leganti, come la corticoglobulina (CBG) e la globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG), possono essere aumentate e determinare un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e steroidi sessuali. Le frazioni ormonali libere o biologicamente attive sono immodificate. Anche altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).
- La TOS non migliora la funzione cognitiva. Ci sono prove di un aumentato rischio di probabile demenza nelle donne che iniziano ad utilizzare una terapia di associazione o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni. Non è noto se questi risultati siano applicabili anche a donne più giovani in postmenopausa o ad altri prodotti per la terapia ormonale sostitutiva.
- Non è stata confermata una associazione tra l'uso della terapia ormonale sostitutiva e l'insorgenza di ipertensione. In donne che assumevano la terapia ormonale sostitutiva sono stati riportati aumenti modesti della pressione arteriosa, ma aumenti clinicamente significativi sono rari. Tuttavia, se in singoli casi si sviluppa ipertensione clinicamente significativa durante l'uso della TOS, si deve considerare l'interruzione della terapia.
- Sebbene la TOS possa avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che utilizzano la TOS. Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente monitorate durante l'assunzione della TOS.
- Durante la TOS, alcune pazienti possono sviluppare manifestazioni indesiderate di stimolazione estrogenica, come il sanguinamento uterino anormale. Un sanguinamento uterino anormale frequente o persistente durante il trattamento è un'indicazione per una valutazione dell'endometrio. Se, nonostante il trattamento, le irregolarità mestruali persistono, deve essere esclusa la presenza di patologie organiche, ricorrendo ad idonee tecniche diagnostiche.
- I fibroidi uterini (miomi) possono aumentare di dimensioni sotto l'influenza degli estrogeni. In tale evenienza, il trattamento deve essere interrotto.
- Qualora, durante il trattamento, si osservi una riattivazione dell'endometriosi, si raccomanda di interrompere la terapia.
- Se la paziente è affetta da prolattinoma, è necessario uno stretto controllo da parte del medico (che comprenda la periodica misurazione dei livelli di prolattina).
- Occasionalmente può manifestarsi cloasma, specialmente in donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante la TOS.
- Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.

**<u>Progynova</u> compresse rivestite contiene lattosio**
Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

**<u>Progynova</u> compresse rivestite contiene saccarosio**
Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

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



Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Nota: Le informazioni riguardanti l'uso di medicinali concomitanti deve essere consultata per identificare potenziali interazioni.

Effetti di altri medicinali su Progynova

*Sostanze che aumentano la clearance degli ormoni sessuali (efficacia ridotta per induzione enzimatica, esempio:*

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 gli anticonvulsivanti (ad es. barbiturici, fenitoina, primidone, carbamazepina) e gli antinfettivi (rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) ed eventualmente anche il felbamato, la griseofulvina, l'oxcarbazepina, il topiramato e prodotti contenenti il rimedio erboristico erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

In rari casi sono stati osservati livelli di estradiolo ridotti con l'uso concomitante di alcuni antibiotici (ad esempio, penicilline e tetracicline).

Clinicamente, un aumentato metabolismo degli estrogeni può determinare effetti ridotti e variazioni nel profilo dei sanguinamenti uterini.

L'induzione enzimatica può essere osservata dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente entro poche settimane. L'induzione enzimatica può durare per circa 4 settimane dopo l'interruzione della terapia.

*Sostanze con effetti variabili sulla clearance degli ormoni sessuali*

Quando co-somministrati con gli ormoni sessuali, molte combinazioni di inibitori delle proteasi HIV e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, incluse combinazioni con gli inibitori HCV, possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni. L'effetto netto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante in alcuni casi.

Perciò, devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione dei medicinali per HIV/HCV assunti in concomitanza per identificare potenziali interazioni e qualsiasi possibile raccomandazione correlata.

*Sostanze che diminuiscono la clearance degli ormoni sessuali (inibitori enzimatici)*

Inibitori forti o moderati del CYP3A4 come gli antifungini azolici (es. fluconazolo itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo), verapamil, macrolidi (es. claritromicina, eritromicina), diltiazem e il succo di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'estrogeno.

Sostanze che subiscono una sostanziale coniugazione (ad esempio il paracetamolo) possono aumentare la biodisponibilità dell'estradiolo per inibizione competitiva del sistema di coniugazione durante l'assorbimento.

In singoli casi il fabbisogno di antidiabetici orali o insulina può modificarsi come risultato dell'effetto della TOS sulla tolleranza al glucosio.

**Altre interazioni**

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



Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2023

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

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, nonché con il regime a base di glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.4).

*Esami di laboratorio*

L'uso di steroidi sessuali può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, inclusi i parametri biochimici relativi alla funzione epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici delle proteine (trasportatrici) quali la globulina che lega i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. I cambiamenti rimangono generalmente nei normali intervalli di laboratorio. Per maggiori informazioni vedere sezione 4.4, "Altre condizioni".

## 4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Progynova è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Se si instaura una gravidanza durante il trattamento con Progynova, 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

Progynova è controindicato durante l'allattamento. Piccole quantità di ormoni sessuali possono essere escrete nel latte materno.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari. Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari negli utilizzatori di Progynova.

## 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati gravi associati con la terapia ormonale sostitutiva sono riportati anche nel paragrafo 4.4 (Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

La tabella che segue riporta gli effetti indesiderati segnalati in donne utilizzatrici di TOS, classificati per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOCs).

| **Classificazione per sistemi e organi (MedDRA SOCs)** | **Comune (≥1/100, <1/10)** | **Non-comune (≥1/1.000, <1/100)** | **Raro (≥1/10.000, <1/1.000)** |
|---|---|---|---|
| **Disturbi del sistema immunitario** | | reazione di ipersensibilità | |
| **Disturbi del metabolismo e della nutrizione** | aumento/diminuzione di peso | | |
| **Disturbi psichiatrici** | | umore depresso | ansia, aumento/diminuzione della libido |
| **Patologie del sistema nervoso** | cefalea | capogiro | emicrania |
| **Patologie dell'occhio** | | disturbi visivi | intolleranza alle lenti a contatto |



Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2023

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Patologie cardiache** | | palpitazioni | |
| **Patologie gastrointestinali** | dolore addominale, nausea | dispepsia | flatulenza, vomito |
| **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** | eruzione cutanea, prurito | eritema nodoso, orticaria | irsutismo, acne |
| **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo** | | | crampi muscolari |
| **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella** | sanguinamento uterino/vaginale, incluso lo spotting | dolore al seno, dolorabilità mammaria | dismenorrea, secrezione vaginale, sindrome simil premestruale, ingrossamento del seno |
| **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione** | | edema | affaticamento |

Si è utilizzato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una specifica reazione avversa, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Nelle donne con angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema (vedere paragrafo 4.4)

**Rischio di cancro della mammella**

- Nelle donne che assumano una terapia estro-progestinica per più di 5 anni è riportato un incremento del rischio di avere diagnosticato un carcinoma mammario, che può arrivare a essere doppio.
- 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 d'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 ampia metanalisi di studi epidemiologici prospettici sono presentati di seguito.

**La più ampia metanalisi di studi epidemiologici prospettici.**

**Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea di 27 (kg/m$^2$)**

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

* Tratto dai tassi d'incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m$^2$)

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



Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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

| Fascia di età (anni) | Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni | Rischio relativo & 95%CI | Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%CI) |
|---|---|---|---|
| **TOS a base di solo estrogeno (CEE)** | | | |
| 50-79 | 21 | 0,8 (0,7 - 1,0) | -4 (-6 – 0)** |
| **Associazioni estro-progestiniche (CEE+MPA)‡** | | | |
| 50-79 | 17 | 1,2 (1,0 - 1,5) | +4 (0 – 9) |

‡ Quando l'analisi veniva ristretta alle donne che non avevano fatto uso di TOS prima dello studio non si rilevava incremento del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio era più elevato che nelle non utilizzatrici.
** Studio WHI in donne senza utero, che non hanno mostrato incremento del rischio di carcinoma mammario.

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

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

***Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m$^2$)**
**Nota: poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.**

**Rischio di carcinoma dell'endometrio**
Donne in post-menopausa con l'utero
Il rischio di carcinoma endometriale è pari a circa 5 casi su 1000 donne con l'utero che non usano TOS.
Nelle donne con l'utero l'uso di TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato, poiché aumenta il rischio di carcinoma endometriale (vedere paragrafo 4.4).
In funzione della durata d'uso di soli estrogeni e della dose di estrogeni, l'incremento del rischio di carcinoma endometriale negli studi epidemiologici varia fra 5 e 55 casi aggiuntivi per 1000 donne fra i 50 ed i 65 anni.
L'aggiunta di un progestinico alla terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire questo aumento di rischio. Nel Million Women Study, l'uso di TOS estro-progestinica (sequenziale o combinata) non ha aumentato il rischio di carcinoma endometriale (RR 1,0 (0,8-1,2)).

**Cancro dell'ovaio**
L'uso di una TOS a base di soli estrogeni o di 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


Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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 ad un aumento del rischio relativo da 1,3 a 3 volte di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tali eventi è più probabile durante il primo anno di utilizzo (vedere paragrafo 4.4). Vengono riportati sotto i risultati degli studi WHI:

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

| Fascia di età (anni) | Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni | Rischio relativo & 95%CI | Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%CI) |
|---|---|---|---|
| **TOS orale a base di soli estrogeni[§]** | | | |
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6 – 2,4) | 1 (-3 – 10) |
| **Associazioni estro-progestiniche orali** | | | |
| 50-59 | 4 | 2,3 (1,2 – 4,3) | 5 (1 – 13) |

[§] Studio in donne senza utero

**Rischio di coronaropatia**
- Il rischio di coronaropatia è leggermente aumentato nelle utilizzatrici di TOS estro-progestiniche di età superiore ai 60 anni (vedere paragrafo 4.4).

**Rischio di ictus ischemico**
- L'uso di terapie a base di soli estrogeni o estro-progestiniche è associato a un incremento del rischio relativo di ictus ischemico che può arrivare 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'uso. Tuttavia, poiché il rischio di base è fortemente dipendente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che usano la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.4)

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

| Fascia di età (anni) | Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni | Rischio relativo & 95%CI | Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%CI) |
|---|---|---|---|
| 50-59 | 8 | 1,3 (1,1 – 1,6) | 3 (1 – 5) |

[$] Non è stata fatta distinzione fra ictus ischemico ed emorragico.

Sono stati riportati altri effetti indesiderati con l'uso di estro-progestinici:
- colecistopatie;
- patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare;
- probabile demenza sopra i 65 anni d'età (vedere paragrafo 4.4).

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

**4.9 Sovradosaggio**
Il sovradosaggio può causare nausea e vomito e l'insorgenza di sanguinamenti da sospensione in alcune donne. Non esistono antidoti specifici ed il trattamento deve essere sintomatico.



Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, estrogeni.
Codice ATC: G03CA03.

Estradiolo valerato:
Il principio attivo, il 17β-estradiolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo umano endogeno. Esso compensa la perdita di produzione estrogenica nelle donne in menopausa ed allevia i sintomi da menopausa.

Informazioni da studi clinici
- **Sollievo dei sintomi da carenza estrogenica**

La riduzione dei sintomi della menopausa si ottiene durante le prime settimane di trattamento.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, l'estradiolo valerato è rapidamente e completamente assorbito. L'estere dello steroide viene scisso in estradiolo e acido valerico durante l'assorbimento ed il primo passaggio epatico. Raggiunge il massimo picco plasmatico dopo 1-3 ore dalla somministrazione. I livelli di estradiolo rimangono elevati per 24 ore.
A seguito di somministrazioni giornaliere ripetute non si verifica alcun incremento dell'estradiolo plasmatico.
L'escrezione per la maggior parte avviene sotto forma di metaboliti: per il 90% con le urine ed il 10% per via fecale.
L'emivita di escrezione dell'estradiolo è di 1 giorno.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo tossicologico dell'estradiolo è ben noto. Non ci sono dati preclinici rilevanti per il medico prescrittore in aggiunta a quelli già indicati in altri paragrafi.

- Cancerogenicità

I risultati degli studi di tossicità per somministrazioni ripetute, compresi gli studi sul potenziale cancerogeno, non suggeriscono particolari rischi correlati all'uso nell'uomo. Tuttavia, è da tenere presente che gli ormoni sessuali possono promuovere la crescita di certi tessuti e tumori ormono-dipendenti.

- Embriotossicità/teratogenicità

Studi di tossicità della riproduzione con l'estradiolo valerato non hanno dato indicazioni di un potenziale teratogeno. Poiché la somministrazione di estradiolo valerato non dà luogo a concentrazioni plasmatiche di estradiolo non fisiologiche, questo preparato non presenta rischi per il feto.

- Mutagenicità

Gli studi *in vitro* e *in vivo* con il 17β-estradiolo non hanno dato indicazioni di un potenziale mutageno.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE



Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

### 6.1 Elenco degli eccipienti

**Lattosio monoidrato**, amido di mais, povidone 25, talco, magnesio stearato, **saccarosio**, povidone 90, macrogol 6.000, calcio carbonato, cera E.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

5 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Alluminio contenente 20 compresse rivestite.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 - 20156 Milano

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

A.I.C. n. 021226016

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

Data della prima autorizzazione: 04/04/1969
Data del rinnovo più recente: 01/06/2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2023

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*