

## FOGLIO ILLUSTRATIVO

**Premia 0,45 mg + 1,5 mg compresse rivestite**  
**Premia 0,30 mg + 1,5 mg compresse rivestite**  
**Estrogeni coniugati naturali/medrossiprogesterone**

### CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Progestinici ed estrogeni in associazione.

### INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Premia è indicato per il trattamento delle seguenti condizioni in donne con utero integro.

1. Sintomi associati a carenza estrogenica in donne in post-menopausa.
2. Terapia di seconda scelta per la prevenzione dell'osteoporosi in donne in post-menopausa, ad alto rischio di future fratture che presentano intolleranze o controindicazioni specifiche ad altri farmaci autorizzati per prevenzione dell'osteoporosi (vedere "Avvertenze speciali").

Premia è indicato nelle donne con utero integro dal momento che la terapia con soli estrogeni potrebbe causare iperplasia endometriale e cancro endometriale. Per le pazienti isterectomizzate è appropriata una terapia con soli estrogeni.

**La terapia ormonale sostitutiva (TOS) non deve essere utilizzata per la prevenzione della patologia cardiovascolare o la demenza (vedere "Avvertenze speciali").**

**I rischi ed i benefici della terapia ormonale sostitutiva devono sempre essere attentamente soppesati, tenendo anche in considerazione l'insorgenza di rischi con il procedere della terapia (vedere "Avvertenze speciali"). Gli estrogeni da soli o in associazione con progestinici devono essere prescritti alla dose minima efficace e per il minor tempo possibile compatibilmente con gli scopi del trattamento ed i rischi individuali. In assenza di dati comparabili, il rischio associato alla TOS deve essere considerato simile per tutti gli estrogeni e le combinazioni estro-progestiniche.**

### CONTROINDICAZIONI

1. Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
2. Carcinoma mammario pregresso, sospetto o accertato;
3. Tumori maligni estrogeno-dipendenti accertati o sospetti (per esempio carcinoma dell'endometrio, iperplasia dell'endometrio);
4. Sanguinamento uterino di causa non diagnosticata;
5. Iperplasia endometriale non trattata;
6. Malattia tromboembolica arteriosa in atto o recente (per esempio, ictus, angina, infarto del miocardio) o malattia tromboembolica venosa pregressa o in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
7. Disfunzione o malattia epatica attiva o cronica, fin quando i test di funzionalità epatica non ritornano alla norma;
8. Porfiria;
9. Gravidanza accertata o presunta (vedere "Gravidanza e Allattamento");
10. Disordini trombofilici noti (per esempio carenza di proteina C, di proteina S o di antitrombina vedere "Avvertenze speciali").

### PRECAUZIONI PER L'USO

Per il trattamento dei sintomi della post-menopausa, la TOS deve essere iniziata solo in presenza di sintomi che influenzano negativamente la qualità della vita. In tutti i casi deve essere intrapresa un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici con periodicità almeno annua e la TOS deve essere continuata solo fino a quando il rapporto rischio/beneficio è a favore dei benefici.

L'evidenza dei rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa precoce è limitata. Tuttavia, considerato il basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto rischio/beneficio per queste ultime può risultare più favorevole rispetto a quello nelle donne più anziane.

#### **Terapia ormonale sostitutiva (combinazione estrogeno/progestinica):**

**I rischi associati sono maggiori per la terapia estrogeno-progestinica rispetto alla terapia a base di solo estrogeni. Fra i rischi riportati vi sono un aumentato rischio di infarto del miocardio, embolia polmonare, carcinoma mammario invasivo e cancro dell'ovaio.**

Prima di iniziare o riprendere la terapia ormonale sostitutiva (TOS) deve essere effettuata una visita generale e ginecologica approfondita (compresi un'anamnesi personale e familiare completa, l'esame della pelvi e del seno). Durante il trattamento, sono raccomandati controlli periodici la cui natura e frequenza deve essere adattata individualmente. Le pazienti devono riferire al proprio medico qualsiasi cambiamento nel loro seno (vedere di seguito il paragrafo "Tumore al seno").

Devono essere eseguite indagini mediche e strumentali appropriate, compresa la mammografia, in conformità con i programmi di screening attualmente approvati, modificate secondo le necessità cliniche individuali.

#### **Condizioni che devono essere tenute sotto controllo**

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

1. Leiomioma (fibroidi uterini) o endometriosi
2. Fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito)
3. Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, per esempio eredità di primo grado per carcinoma mammario
4. Ipertensione
5. Malattie epatiche (per esempio, adenoma epatico, emangiomi epatici, storia di ittero colestatico)
6. Diabete mellito con o senza interessamento vascolare
7. Colelitiasi
8. Eemicrania con o senza aura o (grave) cefalea
9. Lupus eritematoso sistemico
10. Storia di iperplasia endometriale (vedere di seguito)
11. Epilessia
12. Asma
13. Otosclerosi

*L'associazione di progesterone all'estrogeno comporta dei rischi aggiuntivi rispetto alla terapia con soli estrogeni. Questi comprendono (a) un aumentato rischio di cancro mammario, (b) effetti indesiderati sul metabolismo lipoproteico (per esempio abbassamento delle HDL, aumento delle LDL) e (c) diminuzione della tolleranza al glucosio.*

#### **Sospendere l'assunzione delle compresse e consultare immediatamente il medico in presenza della seguente sintomatologia:**

- tosse inconsueta che inizia improvvisamente
- forte dolore al petto che può irradiarsi al braccio sinistro
- improvvisa mancanza di respiro
- mal di testa o attacco di emicrania inconsueto, grave-forte, prolungato
- parziale o totale perdita della vista o sdoppiamento della vista
- eloquio inceppato o incapacità di parlare
- improvvise alterazioni dell'udito, dell'odorato e del gusto
- senso di vertigine o svenimento
- debolezza o intorpidimento di qualunque parte del corpo

- forte dolore addominale
- forte dolore o gonfiore di una gamba
- ittero o deterioramento della funzionalità epatica
- aumento significativo della pressione sanguigna
- gravidanza.

## INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Informare sempre il medico che prescrive Premia circa i farmaci che si stanno già prendendo, ed informare anche tutti gli altri medici o dentisti che prescrivono altri farmaci del fatto che si sta usando Premia.

Dati ottenuti da uno studio di interazione farmaco-farmaco riguardanti gli estrogeni coniugati e il medrossiprogesterone acetato indicano che il profilo farmacocinetico di entrambi i principi attivi non è alterato dalla somministrazione concomitante. Non sono stati condotti altri studi clinici di interazione farmaco farmaco con gli estrogeni equini coniugati.

Studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che gli estrogeni sono metabolizzati parzialmente dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Pertanto gli induttori o gli inibitori del (CYP3A4) possono influenzare il metabolismo degli estrogeni.

Gli induttori del CYP3A4, come i preparati a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), anticonvulsivanti (per es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e anti-infettivi (per es. rifampicina, rifabutin, nevirapina, efavirenz) e il desametasone possono ridurre le concentrazioni plasmatiche degli estrogeni, con possibile diminuzione negli effetti terapeutici e /o modifiche nel profilo di sanguinamento uterino.

Gli inibitori del CYP3A4, come la cimetidina, l'eritromicina, la claritromicina, il ketoconazolo, l'itraconazolo, il ritonavir e il succo di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche degli estrogeni con conseguenti effetti avversi. Ritonavir e nelfinavir, sebbene noti come forti inibitori, quando somministrati con ormoni steroidei, mostrano al contrario proprietà inducenti

L'aminoglutetimide somministrato in concomitanza al medrossiprogesterone acetato può ridurre significativamente la biodisponibilità del medrossiprogesterone acetato.

Da un punto di vista clinico, un aumentato metabolismo di estrogeni e progestinici può comportare un effetto ridotto e modifiche del profilo di sanguinamento uterino.

## AVVERTENZE SPECIALI

Premia compresse rivestite contiene sia il lattosio che il saccarosio; in caso di intolleranza ad alcuni zuccheri, contattare il medico prima di assumere questo medicinale.

Per il trattamento dei sintomi della post-menopausa, la terapia ormonale sostitutiva deve essere iniziata solo se i sintomi sono tali da influire negativamente sulla qualità della vita. In tutti i casi deve essere intrapresa un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici con periodicità almeno annua e la terapia ormonale sostitutiva deve essere continuata solo fino a quando il rapporto rischio/beneficio è a favore dei benefici.

L'evidenza dei rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa precoce è limitata. Tuttavia, considerato il basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto rischio/beneficio per queste ultime può risultare più favorevole rispetto a quello nelle donne più anziane.

### Terapia ormonale sostitutiva (combinazione estrogeno/progestinica):

**I rischi associati sono maggiori per la terapia estrogeno-progestinica rispetto alla terapia a base di solo estrogeni. Fra i rischi riportati vi sono un aumentato rischio di infarto del miocardio, embolia polmonare, carcinoma mammario invasivo e cancro dell'ovaio.**

**La TOS non deve essere cominciata o continuata per prevenire la patologia cardiovascolare o la demenza.**

I rischi ed i benefici della TOS devono sempre essere attentamente soppesati, tenendo anche in considerazione l'insorgenza di rischi con il procedere della terapia. Gli estrogeni da soli o in associazione con i progestinici devono essere prescritti alla dose minima efficace e per il minor tempo possibile compatibilmente con gli scopi del trattamento ed i rischi individuali. In assenza di dati comparabili, il rischio associato alla TOS deve essere considerato simile per tutti gli estrogeni e le combinazioni estrogeno-progestiniche.

**Carcinoma endometriale e iperplasia endometriale**

1. L'aggiunta di un progestinico alla terapia ormonale con soli estrogeni ha dimostrato una riduzione del rischio di iperplasia endometriale, che potrebbe essere un precursore al cancro endometriale.
2. Nelle donne non isterectomizzate il rischio di iperplasia e di carcinoma endometriale è aumentato in seguito alla somministrazione di estrogeni da soli per lunghi periodi (vedere "Effetti indesiderati").
3. Nelle donne non isterectomizzate, l'aggiunta ciclica di un progestinico per almeno 12 giorni al mese su un ciclo di 28 giorni o la terapia estrogeno-progestinica continuativa combinata, previene questo eccesso di rischio associato alla terapia ormonale sostitutiva con i soli estrogeni.
4. Emorragie o spotting (macchie di sangue) possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se l'emorragia o spotting si verifica dopo un certo periodo di tempo dall'inizio del trattamento oppure continua dopo la sospensione del trattamento, deve essere informato il medico e deve essere accertata la causa anche mediante biopsia endometriale, per escludere un tumore maligno dell'endometrio.
5. In un sottogruppo del Womens's Health Initiative (WHI), non è stato osservato alcun aumento nel rischio di carcinoma endometriale, rispetto al placebo, dopo un tempo medio di 5,6 anni di trattamento con la combinazione estrogeno/progestinico.
6. Il rischio segnalato di carcinoma endometriale nelle utilizzatrici di terapia con soli estrogeni è di circa 2-12 volte maggiore rispetto alle non utilizzatrici, e sembra dipendere dalla durata del trattamento e dalla dose di estrogeni (vedere "Effetti indesiderati"). Il rischio maggiore sembra associato all'uso prolungato, con un aumento dalle 15 alle 24 volte per 5-10 anni o più, e questo rischio sembra persistere per almeno 8-15 anni dopo la sospensione della terapia con soli estrogeni.

**Tumore al seno**

Gli studi comprendenti l'utilizzo di estrogeni da parte di donne in post menopausa hanno riportato risultati inconsistenti sul rischio di tumore mammario. Lo studio clinico randomizzato più importante che ha fornito informazioni in merito a questa questione è il Womens's Health Initiative (WHI). Nel sottogruppo del WHI trattato con soli estrogeni, dopo una media di 7,1 anni di follow up, la terapia con estrogeni coniugati (0,625 mg) non era associata ad un aumento del rischio di tumore invasivo del seno.

E' stato riportato che l'uso di estrogeni provoca un aumento di mammografie anomale richiedenti successive indagini.

Nel sottostudio WHI che prevedeva la terapia associata estrogeno-progestinica, dopo un follow-up medio di 5,6 anni, è stato riportato un incremento del rischio di tumore invasivo al seno (RR 1,24, 95% CI 1,01-1,54); i tumori invasivi al seno erano di dimensioni più grandi ed erano diagnosticati ad uno stadio più avanzato nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo. Il rischio assoluto era di 41 verso 33 casi per 10.000 anni-donna rispettivamente. Le metastasi erano rare senza apparente differenza tra i due gruppi. Altri fattori prognostici quali il sottotipo istologico, il grado e lo stato dei recettori ormonali non differivano tra i gruppi.

Secondo i dati provenienti dagli studi epidemiologici, si stima circa 32 donne su 1.000 che non hanno mai usato la TOS abbiano una diagnosi di tumore al seno tra l'età di 50 e 65 anni. In circa 1.000 utilizzatrici attuali o recenti di preparati a base di soli estrogeni, si stima che 5 e 10 anni di utilizzo a partire dai 50 anni di età, risultino, rispettivamente, in 1,5 e 5 diagnosi aggiuntive di tumore al seno entro l'età di 65 anni. I numeri corrispondenti per coloro che utilizzano la combinazione estrogeno/progestinico sono 6 e 19 rispettivamente.

Lo studio clinico randomizzato placebo-controllato, il Women's Health Initiative Study (WHI), e altri studi epidemiologici, incluso il Million Women Study (MWS), hanno riportato un incremento del rischio di

carcinoma mammario in donne che hanno assunto per diversi anni, estrogeni, combinazioni estrogeno-progestiniche o tibolone per la terapia ormonale sostitutiva (vedere “Effetti indesiderati”).

Studi epidemiologici (non necessariamente riferiti a Premia) hanno riportato un rischio aumentato di carcinoma mammario in donne che assumevano estrogeni o la combinazione estrogeni/progestinico come TOS per diversi anni. L'incremento del rischio aumentava con la durata di utilizzo e sembrava tornare ai valori basali nel corso di circa 5 anni dopo l'interruzione del trattamento (solo gli studi osservazionali hanno dati sostanziali sulla regressione del rischio dopo l'interruzione). Questi studi indicano inoltre che il rischio di carcinoma mammario è maggiore e si presenta in maniera più precoce con la terapia combinata estrogeno/progestinico rispetto alla terapia con soli estrogeni.

Nello studio MWS il rischio relativo di carcinoma mammario con gli estrogeni coniugati naturali o l'estradiolo era superiore quando veniva aggiunto un progestinico, sia in regime sequenziale sia in regime continuo ed indipendentemente dal progestinico utilizzato.

Lo studio di coorte (Million Women Study) con donne che assumevano vari tipi di terapie ormonali ha suggerito, con un valore limite di significatività, un aumentato rischio di mortalità dovuto al carcinoma mammario in donne utilizzatrici rispetto alle non utilizzatrici.

Studi che hanno valutato vari tipi di formulazioni della TOS non hanno mostrato variazioni significative del rischio di carcinoma della mammella, indipendentemente dai componenti estro/progestinici, dal dosaggio, dal regime o dalla via di somministrazione.

Non ci sono prove sulla differenza di rischio tra le diverse vie di somministrazione.

Nello studio WHI, il prodotto continuo combinato a base di estrogeni coniugati naturali e medrossiprogesterone acetato (CEE+MPA) utilizzato è stato associato a carcinomi mammari che erano leggermente più estesi in dimensione e che più frequentemente presentavano metastasi locali linfonodali rispetto al placebo.

La TOS, specialmente il trattamento combinato estrogeno-progestinico, aumenta la densità delle immagini mammografiche, il che potrebbe influire negativamente sulla diagnosi radiologica del carcinoma mammario.

### **Cancro dell'ovaio**

Il cancro all'ovaio è più raro di quello al seno.

In alcuni studi epidemiologici, l'uso della TOS a base di soli estrogeni o di estrogeni e progestinici è stato associato ad un aumentato rischio di cancro all'ovaio dopo un utilizzo per molti anni. Altri studi epidemiologici non hanno trovato questa associazione. L'analisi dei dati del WHI ha suggerito che la terapia estro-progestinica possa aumentare il rischio di carcinoma dell'ovaio.

### **Eventi tromboembolici arteriosi e venosi**

La TOS è stata associata ad un aumentato rischio di infarto del miocardio (IM) così come ictus, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare (EP).

E' stato riportato che la TOS aumenta il rischio di ictus e trombosi venosa profonda.

### **Le pazienti con fattori di rischio per disturbi trombotici devono essere tenute sotto stretto controllo.**

Le pazienti che sono a rischio di sviluppare emicranie “con aura” possono essere a rischio di ictus ischemico e devono essere tenute sotto stretto controllo.

### **Tromboembolia venosa**

La terapia ormonale sostitutiva è associata con un rischio da 1,3 a 3 volte più elevato di sviluppare tromboembolismo venoso, cioè trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Ciò si verifica più probabilmente entro il primo anno di TOS rispetto agli anni successivi (vedere “Effetti indesiderati”).

Gli studi evidenziano, in donne sottoposte a TOS, un aumento del rischio di 2-3 volte rispetto alle donne non utilizzatrici di TOS. In queste ultime si stima che il numero di casi di tromboembolia venosa che si verificheranno in un periodo di 5 anni sia di circa 3 per 1000 donne di età compresa tra 50 e 59 anni, e di 8 per 1000 donne di età compresa tra 60 e 69 anni. Si stima che in donne sane che facciano uso di TOS per 5 anni il numero di casi addizionali di tromboembolia venosa sia di 2-6 (miglior stima=4) per 1000 donne di

età 50-59 anni e 5-15 (miglior stima=9) per 1000 donne di età 60-69 anni. Il verificarsi di tali eventi è più probabile nel primo anno di TOS che negli anni successivi (vedere Effetti indesiderati”).

Nel sottostudio del WHI che prevedeva il trattamento con estrogeni più progestinico era riportato un tasso statisticamente significativo 2 volte maggiore di insorgenza di TEV (trombosi venosa profonda, ed embolia polmonare) in donne che ricevevano la combinazione estro-progestinica, rispetto alle donne che ricevevano il placebo (35 verso 17 per 10.000 anni donna). E' stato inoltre dimostrato un aumento statisticamente significativo nel rischio sia per la trombosi venosa profonda (26 verso 13 per 10.000 anni donna) che per l'embolia polmonare (18 verso 8 per 10.000 anni donna).

L'aumento del rischio di trombo embolia venosa era osservato durante il primo anno e persisteva.

Nel sottostudio del WHI che prevedeva il trattamento con soli estrogeni, il rischio aumentato di trombosi venosa profonda è stato statisticamente significativo (23 vs 15 per 10.000 anni donna),

Il rischio di embolia polmonare risultava aumentato anche se non ha raggiunto la significatività statistica. L'aumento del rischio di tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare) è stato dimostrato durante i primi 2 anni (30 vs 22 per 10.000 anni-donna).

Se si dovesse verificare o sospettare un evento di tromboembolia venosa, la terapia con PREMIA deve essere sospesa immediatamente.

Fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV comprendono l'uso di estrogeni, l'età avanzata, prolungata immobilizzazione, storia personale o familiare, obesità (Indice Massa Corporea >30 kg/m<sup>2</sup>), gravidanza e puerperio, lupus eritematoso sistemico (LES) e cancro. Non vi è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose nella TEV.

Pazienti con storia di TEV o trombofilia nota hanno un rischio aumentato di TEV e la terapia ormonale sostitutiva può aumentare questo rischio. Occorre eseguire un'approfondita anamnesi personale o familiare per escludere un'eventuale predisposizione a fenomeni trombofilici.

Fino a quando non venga effettuata una valutazione completa dei fattori trombofilici l'uso di TOS è controindicato in queste pazienti.

Contattare immediatamente il proprio medico in caso di potenziali sintomi di tromboembolia (per esempio, gonfiore doloroso ad una gamba, improvviso dolore al petto, dispnea).

Il rischio di TEV può essere temporaneamente aumentato in seguito a immobilizzazione prolungata, grave trauma o interventi chirurgici maggiori. Come in tutti i pazienti in fase post-operatoria, deve essere prestata un'attenzione scrupolosa all'applicazione di misure di profilassi atte a prevenire la TEV conseguente ad intervento chirurgico. Nei casi in cui è prevedibile un'immobilizzazione prolungata a seguito di intervento chirurgico elettivo, in particolare addominale o ortopedico agli arti inferiori, deve essere presa in considerazione una temporanea sospensione della terapia ormonale sostitutiva 4-6 settimane prima dell'intervento. La terapia non deve essere ripresa finché la donna non abbia recuperato completamente la mobilità.

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

Gli studi non evidenziano alcun beneficio cardiovascolare con l'uso continuato di estrogeni coniugati combinati con medrossiprogesterone acetato (MPA). Studi clinici di grandi dimensioni hanno mostrato un aumento di morbilità cardiovascolare nel primo anno di terapia e nessun beneficio successivamente.

Nelle pazienti del sottostudio del WHI trattate con estrogeni e progestinici, si è verificato un aumento del rischio statisticamente non significativo di eventi coronarici (definiti come infarto del miocardio non fatale, infarto del miocardio silente o decesso, dovuto a patologia cardiaca coronarica) nelle donne che ricevevano una terapia ormonale estro-progestinica rispetto alle donne che ricevevano il placebo (41 versus 34 per 10.000 persone-anno). Una tendenza verso la diminuzione del rischio relativo è stata riportata dal secondo al quinto anno.

Nelle pazienti del sottostudio del WHI trattate con soli estrogeni non vi sono stati complessivamente effetti sugli eventi di natura cardiovascolare rispetto alle donne che ricevevano placebo.

Un'analisi del sottogruppo di donne di età compresa tra i 50 e i 59 anni indica una riduzione statisticamente non significativa degli eventi di patologia cardiaca coronarica (estrogeni coniugati 0,625 mg rispetto al placebo) entro i primi 10 anni dall'insorgenza della menopausa (8 versus 16 per 10.000 anni-donna).

Per altri prodotti per la TOS ci sono solo dati limitati derivanti da studi controllati randomizzati che prendono in esame gli effetti sulla morbilità e mortalità cardiovascolare. Pertanto, non è certo se queste osservazioni si estendano anche ad altri prodotti per la TOS.

### **Ictus ischemico**

La terapia combinata estro-progestinica e quella con soli estrogeni sono associate a un aumento del rischio di ictus fino ad un massimo di 1,5 volte. Il rischio relativo non cambia con l'età o il tempo che manca alla menopausa. Comunque, poiché l'ictus è correlato all'età, nelle donne che seguono la TOS il rischio complessivo di ictus aumenterà con l'età (vedere "Effetti indesiderati").

Un vasto studio clinico (Studio WHI) mostra come risultato secondario, un incremento del rischio di ictus ischemico in tutte le donne durante trattamento con estrogeni coniugati combinati con MPA in regime continuo rispetto a donne trattate con soli estrogeni (33 vs 25 per 10.000 anni-donna).

Se si dovesse verificare o sospettare un ictus, la terapia con estrogeni deve essere interrotta immediatamente.

Per le donne che non assumono TOS si stima che il numero di casi di ictus che si verificheranno in un periodo di 5 anni sia di circa 3 per 1000 donne di età compresa tra 50 e 59 anni, e di 11 per 1000 donne di età compresa tra 60 e 69 anni. Si stima che nelle donne che facciano uso di estrogeni coniugati e MPA per 5 anni il numero di casi addizionali sia di 0-3 casi (miglior stima=1) per 1000 donne di 50-59 anni e 1-9 casi (miglior stima=4) per 1000 donne di 60-69 anni.

### **Demenza**

Il sottostudio del WHI che comprendeva donne in post-menopausa tra i 65 e i 79 anni di età, trattate con estro progestinico (WHIMS), riportava un aumento del rischio di demenza nel gruppo di donne trattate rispetto al placebo (HR 2,05 (95% CI, 1,21-3,48)) (vedere "Uso geriatrico").

Non è noto se questi risultati siano applicabili anche a donne in post-menopausa più giovani (vedere anche sezione "Uso geriatrico").

### **Altre condizioni:**

- In un piccolo numero di casi, considerevoli aumenti della pressione sanguigna durante la terapia estrogeno sostitutiva sono stati attribuiti a reazioni idiosincrasiche agli estrogeni. In un ampio studio clinico, randomizzato, placebo controllato non è stato riscontrato un effetto generalizzato della terapia estrogeno sostitutiva sulla pressione sanguigna.

- Bisogna prestare attenzione nelle pazienti con un'anamnesi di ittero colestatico associato ad un pregresso utilizzo di estrogeni o alla gravidanza, e in caso di recidiva, la terapia deve essere interrotta. Gli estrogeni possono essere scarsamente metabolizzati in pazienti con danno della funzionalità epatica.

- Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica, e pertanto, pazienti con disfunzione renale o cardiaca devono essere accuratamente valutati. Le pazienti con insufficienza renale terminale devono essere strettamente osservate poiché i livelli circolanti dei principi attivi presenti in Premia si prevedono aumentati.

-La TOS può aumentare da due a quattro volte il rischio di malattia della cistifellea che richiede intervento chirurgico.

- Si deve usare cautela in pazienti con storia di elevati livelli di trigliceridi nel sangue poiché a seguito di terapia estrogenica si possono verificare rari casi di pancreatite.

- La terapia con estrogeni deve essere usata con cautela nelle donne con ipoparatiroidismo, poiché può verificarsi un'ipocalcemia indotta da estrogeni.

- Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema, particolarmente nelle donne con angioedema ereditario.

- Gli estrogeni devono essere usati con cautela in pazienti con livelli di calcio notevolmente ridotti.
- Gli estrogeni aumentano i livelli di TBG, la globulina legante l'ormone tiroideo con conseguente aumento dell'ormone tiroideo totale circolante, di T3 e T4. La captazione di T3 è ridotta. Le frazioni libere di T4 e T3 non sono modificate. Gli estrogeni possono anche determinare un aumento dei livelli circolanti di corticosteroidi e steroidi sessuali a seguito di incrementi della corticoglobulina (CBG) e della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Altre proteine plasmatiche possono risultare aumentate.
- Le pazienti che dipendono dalla terapia sostitutiva dell'ormone tiroideo, e che ricevono estrogeni, possono aver bisogno di dosi maggiori della loro terapia tiroidea. Queste donne devono monitorare la loro funzione tiroidea al fine di mantenere i livelli dell'ormone tiroideo libero in un range accettabile.
- La TOS non migliora la funzione cognitiva. Esiste un aumento del rischio di demenza in donne che iniziano la TOS dopo l'età di 65 anni.

### **Uso geriatrico**

Non vi è stato un numero sufficiente di donne in età geriatrica coinvolte negli studi clinici utilizzando PREMIA per poter determinare se le pazienti di età superiore ai 65 anni differiscono dalle pazienti più giovani nella loro risposta a PREMIA.

#### Studio Women Health Initiative (WHI)

Nel sottogruppo dello studio WHI trattato con estrogeni e progestinici (estrogeni coniugati 0,625 mg più medrossiprogesterone acetato 2,5 mg), è stato riscontrato un rischio relativo più elevato di ictus non fatale e di cancro del seno invasivo nelle donne di età maggiore di 65 anni.

Nelle donne del sottogruppo del WHI trattate con soli estrogeni (estrogeni coniugati 0,625 mg vs placebo), è stato riscontrato un rischio relativo più elevato di ictus in donne di età maggiore di 65 anni.

#### Women's Health Initiative Study (WHIMS)

Nello studio WHIMS in donne in post menopausa dai 65 ai 79 anni di età, è stato riscontrato un rischio aumentato di demenza nelle pazienti che ricevevano la terapia estro-progestinica o gli estrogeni da soli rispetto alle donne che assumevano placebo. Poiché entrambi gli studi ancillari sono stati condotti in donne dai 65 ai 79 anni di età non si sa se gli stessi dati sono applicabili a donne più giovani in post-menopausa. (vedere "Avvertenze speciali-Demenza").

#### Uso pediatrico

Non sono stati effettuati studi clinici nella popolazione pediatrica.

### **GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO**

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

#### Gravidanza

Premia non è indicato in gravidanza. In caso di gravidanza durante l'assunzione di Premia, il trattamento deve essere interrotto immediatamente (vedere anche "Controindicazioni").

#### Allattamento

Premia non è indicato durante l'allattamento. La somministrazione di estrogeni nelle madri che allattano ha dimostrato di diminuire la quantità e la qualità del latte materno. Quantità individuabili di estrogeni sono state identificate nel latte delle madri che ricevono il farmaco.

### **EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI**

Premia non altera la capacità di guidare o di usare macchinari.

### **INFORMAZIONI IMPORTANTI SU ALCUNI ECCIPIENTI DI PREMIA**

Premia contiene lattosio e saccarosio; se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contattati prima di prendere questo medicinale.

### **DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE**

I rischi ed i benefici della TOS devono sempre essere attentamente soppesati tenendo anche in considerazione l'insorgenza di rischi con il procedere della terapia (vedere "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"). In particolare, quando viene preso in considerazione l'uso della TOS in donne che non presentano i sintomi della menopausa, o nel caso di un uso a lungo termine, devono essere considerate terapie alternative.

Gli estrogeni da soli o in associazione con i progestinici devono essere prescritti alla dose minima efficace e per il minor tempo possibile compatibilmente con gli scopi del trattamento ed i rischi individuali. In assenza di dati comparabili, il rischio associato alla TOS deve essere considerato simile per tutti gli estrogeni e le combinazioni estro-progestiniche.

Per l'inizio e la continuazione del trattamento dei sintomi del post-menopausa, deve essere utilizzata la dose minima efficace per il più breve periodo di tempo (vedere "Avvertenze speciali").

Per la prevenzione dell'osteoporosi, deve essere usata la dose minima efficace.

La TOS deve essere continuata solo fino a quando il rapporto fra rischi e i benefici nell'alleviare i sintomi clinicamente significativi sia a favore dei benefici.

A meno che non ci sia una precedente diagnosi di endometriosi, l'aggiunta di un progestinico non è raccomandata in donne senza utero (vedere "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

Per donne che provengono da un'altra TOS continua combinata, il trattamento può essere iniziato in qualsiasi giorno. Le donne che provengono da una TOS di tipo sequenziale possono iniziare il trattamento il giorno seguente il completamento del ciclo precedente.

Il dosaggio di estrogeni viene deciso dal medico su base individuale. I fattori che dovrebbero essere presi in considerazione al momento della scelta e dell'aggiustamento del dosaggio di estrogeni includono l'anamnesi e lo stato clinico della paziente.

PREMIA deve essere assunto per via orale, 1 compressa al dì di Premia 0,45 mg/1,5 mg o di Premia 0,30 mg/1,5 mg in modo continuativo, cioè senza interruzione fra una confezione e l'altra.

*Per il trattamento dei sintomi associati a carenza estrogenica, le pazienti dovrebbero iniziare il trattamento con una compressa di PREMIA. Le pazienti devono essere periodicamente riesaminate per decidere la necessità di continuare la terapia scegliendo la dose più bassa (vedere sezione "Precauzioni d'uso"). Tentativi di interrompere o ridurre gradualmente l'assunzione del farmaco devono essere compiuti ad intervalli che vanno da 3 a 6 mesi.*

*Per la prevenzione dell'osteoporosi associata a menopausa, in pazienti con sintomi vasomotori, bisogna iniziare il trattamento con 1 compressa di PREMIA 0,45 mg+1,5 mg al giorno. In pazienti con pochi o nessun sintomo vasomotorio, bisogna iniziare il trattamento con una compressa di PREMIA 0,30 mg+1,5 mg al giorno. Le pazienti devono essere esaminate ad intervalli regolari per determinare se la dose di PREMIA deve essere mantenuta, diminuita o aumentata.*

#### Mantenimento/Continuazione/Estensione del trattamento:

Le pazienti devono essere esaminate ad intervalli regolari per determinare se il trattamento dei sintomi è ancora necessario (vedere sezione "Precauzioni d'uso").

#### Dimenticanza di una compressa:

Se viene dimenticata una compressa, questa deve essere assunta entro 12 ore dal normale orario di assunzione; altrimenti la compressa deve essere gettata e il giorno seguente deve essere assunta la compressa come di consueto.

La dimenticanza di una o più compresse di Premia può aumentare la probabilità che si verifichi un sanguinamento da caduta del livello di estrogeni o uno spotting.

### SOVRADOSAGGIO

In caso di ingestione accidentale di una dose eccessiva di Premia avvertite immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di Premia rivolgersi al medico o al farmacista.

I sintomi di sovradosaggio da prodotti contenenti estrogeni somministrati in adulti o bambini ad oggi noti includono nausea, vomito, tensione mammaria, stordimento, dolore addominale, sonnolenza/fatica; può verificarsi sanguinamento vaginale da sospensione.

Non sono noti antidoti ed un eventuale trattamento, se necessario, deve essere sintomatico.

### EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Premia può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli eventi avversi più frequentemente riferiti, verificatisi in oltre il 10% dei pazienti durante lo studio clinico di fase III sono stati cefalea, dolore addominale e dolore al seno.

Sistema organo	Comune $\geq 1/100$ e $<1/10$	Non comune $\geq 1/1000$ e $<1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$	Molto Raro $< 1/10.000$
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Emorragia da caduta del livello di estrogeni / dismenorrea, spotting, seno: dolorabilità al tatto, ingrossamento, secrezione mammaria	Cambiamenti nel flusso mestruale, cambiamenti nell'eversione cervicale e nella secrezione	Galattorrea, aumento di dimensioni dei leiomiomi uterini	Iperplasia endometriale.
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Nausea, gonfiore, dolore addominale	Vomito, pancreatite, colite ischemica	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Ansia, capogiri, cefalea (compresa emicrania)	Peggioramento dell'epilessia, ictus	Peggioramento della corea
<b>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</b>	Artralgie, crampi alle gambe			
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Depressione	Cambiamenti nella libido, disturbi dell'umore, demenza	Irritabilità	
<b>Patologie vascolari</b>		Tromboflebite superficiale, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, ictus	Tromboflebiti superficiali	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Edema		
<b>Patologie della</b>		Acne, alopecia,	Cloasma/melasma	Eritema

<b>cute e del tessuto sottocutaneo</b>		prurito	, irsutismo, rash	multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare (***)
<b>Patologie epato-biliari</b>		Malattia della cistifellea		Ittero colestatico
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Vaginite	Candidiasi vaginale		
<b>Tumori benigni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>			Carcinoma mammario (*) cancro dell'ovaio, alterazioni fibrocistiche del seno, potenziamento nello sviluppo di meningiomi benigni	Carcinoma endometriale(**), ingrossamento degli emangiomi epatici
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Orticaria, angioedema, reazioni anafilattiche/anafilattoidi	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Intolleranza al glucosio	Peggioramento della porfiria, ipocalcemia (in pazienti con patologie che possono predisporre a una grave ipocalcemia)
<b>Patologie dell'occhio</b>		Intolleranza alle lenti a contatto		Trombosi vascolare retinica
<b>Patologie cardiache</b>			Infarto del miocardio	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			Peggioramento dell'asma	
Ancora in fase di accertamento	Variazioni di peso (aumento o diminuzione); aumento dei trigliceridi			Aumento della pressione sanguigna.

\*Carcinoma mammario

In accordo ai risultati di un ampio numero di studi epidemiologici e di uno studio randomizzato placebo-controllato, the Women Health Initiative (WHI), il rischio complessivo di cancro mammario aumenta con l'aumento della durata della TOS nelle donne che la stanno utilizzando o l'hanno utilizzata di recente.

Per la terapia ormonale sostitutiva con soli estrogeni, la stima di rischio relativo (RR) risultante da una rivalutazione dei dati originali derivanti da 51 studi epidemiologici (nei quali in più dell'80% le terapie ormonali sostitutive erano terapie con soli estrogeni) e dai dati del Million Women Study (MWS) è risultata pari a 1,35 (95% CI 1,21-1,49) e 1,30 (95% CI 1,21-1,40) rispettivamente.

Per la terapia ormonale sostitutiva combinata con estrogeni e progestinico, diversi studi epidemiologici hanno riportato un rischio complessivo di cancro mammario superiore rispetto a quello rilevato con gli estrogeni da soli.

Lo studio MWS ha riportato che, rispetto alle donne che non hanno mai utilizzato terapie ormonali sostitutive, l'utilizzo di vari tipi di terapie combinate estrogeno-progestiniche è stato associato ad un aumento del rischio di carcinoma mammario (RR=2,00, 95% CI 1,88-2,12) rispetto all'uso di estrogeni da soli (RR= 1,30, 95% CI 1,21-1,40) o all'uso di tibolone (RR= 1,45, 95% CI 1,25-1,68).

Lo studio WHI ha riportato, rispetto al placebo, un rischio stimato di 1,24 (95% CI 1,01-1,54) dopo 5,6 anni di utilizzo di TOS combinata estrogeno-progestinica (estrogeni coniugati naturali+medrossiprogesterone acetato) in tutte le utilizzatrici.

Il rischio assoluto calcolato dagli studi clinici MWS e WHI è presentato di seguito.

Lo studio MWS ha evidenziato in base all'incidenza media conosciuta di carcinoma mammario nei paesi sviluppati che:

per donne che non utilizzano la TOS, ci si aspetta una diagnosi di cancro mammario su 32 donne ogni 1000 tra i 50 ed i 64 anni di età

per 1000 donne che utilizzano la TOS o la hanno utilizzata recentemente, il numero di casi addizionali durante il corrispondente periodo sarà:

1. per le utilizzatrici di terapia sostitutiva con soli estrogeni
  - tra 0 e 3 (miglior stima=1,5) per 5 anni di utilizzo
  - tra 3 e 7 (miglior stima=5) per 10 anni di utilizzo
2. per le utilizzatrici di terapia sostitutiva combinata estrogeno-progestinica
  - tra 5 e 7 (miglior stima=6) per 5 anni di utilizzo
  - tra 18 e 20 (miglior stima=19) per 10 anni di utilizzo

Lo studio WHI ha stimato che dopo 5,6 anni di follow-up di donne di età compresa tra 50 e 79 anni, 8 casi addizionali di carcinoma mammario invasivo risultano attribuibili alla TOS combinata estrogeno-progestinica (estrogeni coniugati naturali+medrossiprogesterone acetato) per 10.000 anni-donna.

In accordo ai calcoli derivanti dai dati clinici, si stima che

1. nel gruppo placebo, l'incidenza del carcinoma mammario invasivo a 5 anni è di circa 16 casi per 1000 donne.
2. Per 1000 donne che utilizzano la TOS combinata estrogeno-progestinica (estrogeni coniugati naturali+medrossiprogesterone acetato) il numero di casi addizionali si stima tra 0 e 9 (miglior stima=4) per 5 anni di utilizzo.

Il numero di casi addizionali di carcinoma mammario in donne che utilizzano la TOS è simile nelle donne che iniziano la TOS indipendentemente dall'età di inizio (tra 45 e 65 anni di età).

**\*\*Carcinoma endometriale:**

In donne con utero intatto, il rischio di iperplasia endometriale e carcinoma endometriale aumenta con l'aumento della durata di utilizzo di soli estrogeni. In accordo ai dati derivanti dagli studi epidemiologici, il rischio di carcinoma endometriale, nelle donne tra i 50 ed i 65 anni di età, è di circa 5%. In funzione della durata del trattamento e della dose di estrogeni, l'aumento di rischio di carcinoma endometriale riportato tra le utilizzatrici di soli estrogeni varia da 2 a 12 volte in più rispetto alle non utilizzatrici. L'aggiunta del progestinico alla terapia con soli estrogeni per almeno 12 giorni al mese su un ciclo di 28 giorni riduce notevolmente questo rischio. Secondo il Million Women Study, l'uso della TOS combinata (sequenziale o continuativa) per cinque anni non aumenta il rischio di carcinoma endometriale (RR di 1,0 (0,8-1,2)).

**\*\*\***questo effetto collaterale è stato riportato in generale in associazione con estrogeno-progestinici.

**Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.**

**Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.**

### **SCADENZA E CONSERVAZIONE**

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

**Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.**

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

Conservare a temperature inferiori a 25 °C.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.**

### **COMPOSIZIONE**

#### **PREMIA 0,30 mg + 1,5 mg compresse rivestite**

Principi attivi: estrogeni coniugati naturali\* 0,3 mg e medrossiprogesterone acetato (MPA) 1,5 mg.

Eccipienti: Calcio fosfato tribasico, calcio solfato anidro, cera carnauba, cellulosa microcristallina, gliceril monooleato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, metilcellulosa, lacca farmaceutica (Shellac), polietilen glicole, povidone, saccarosio, titanio diossido, ossido ferrico giallo (E 172), inchiostro di stampa nero TEK PRINT SW-9008 (ossido di ferro nero E172, alcool butilico, alcool isopropilico, alcool deidratato, shellac, glicole propilenico, soluzione ammoniacale concentrata, potassio idrossido, acqua purificata).

#### **PREMIA 0,45 mg + 1,5 mg compresse rivestite**

Principi attivi: estrogeni coniugati naturali\* 0,45 mg e medrossiprogesterone acetato (MPA) 1,5 mg.

Eccipienti: Calcio fosfato tribasico, calcio solfato anidro, cera carnauba, cellulosa microcristallina, gliceril monooleato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, metilcellulosa, lacca farmaceutica (Shellac), polietilen glicole, povidone, saccarosio, titanio diossido, ossido ferrico giallo (E 172).

(\*)È una miscela composta da più di 10 estrogeni, che comprende estrone sodio solfato, equilina sodio solfato, 17 $\alpha$ -diidroequilina sodio solfato, 17 $\alpha$ -estradiolo sodio solfato, 17 $\beta$ -diidroequilina sodio solfato, equilenina sodio solfato, 17 $\alpha$ -diidroequilenina sodio solfato, 17 $\beta$ -diidroequilenina sodio solfato, 17 $\beta$ -estradiolo sodio solfato e  $\Delta$ 8,9-deidroestrone sodio solfato.

### **FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite in confezione calendario da 28 compresse.

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

Pfizer Italia S.r.l., Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

#### **PRODUTTORE**

Wyeth Pharmaceuticals Inc., Rouses Point, U.S.A.

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Newbridge, Irlanda

### **Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:**

Determinazione AIFA del 26/02/2013