

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

(*) È una miscela composta da più di 10 estrogeni, che comprende estrone sodio solfato, equilina sodio solfato, 17 α -diidroequilina sodio solfato, 17 α -estradiolo sodio solfato, 17 β -diidroequilina sodio solfato, equilenina sodio solfato, 17 α -diidroequilenina sodio solfato, 17 β -diidroequilenina sodio solfato, 17 β -estradiolo sodio solfato e Δ 8,9-deidroestrone sodio solfato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 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 anche paragrafo 4.4).

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 solo estrogeno.

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) non deve essere utilizzata per la prevenzione della patologia cardiovascolare o la demenza (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo 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 e per il più breve periodo di tempo (vedere anche paragrafo 4.4).

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 paragrafo 4.4).

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 è disponibile per uso orale in regime continuato combinato. Ciò significa assumere 1 compressa di PREMIA 0,45 mg+1,5 mg o PREMIA 0,30 mg+1,5 mg al giorno. Non ci deve essere interruzione tra le confezioni.

Per il trattamento di sintomi associati a carenza estrogenica, le pazienti devono cominciare 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 paragrafo 4.4 "Esami medici/follow up"). Tentativi di interrompere o ridurre gradualmente l'assunzione del farmaco devono essere compiuti ad intervalli che vanno da 3 a 6 mesi.

Prevenzione dell'osteoporosi associata a menopausa: in pazienti con sintomi vasomotori, bisogna iniziare il trattamento con una compressa di PREMIA 0,45 mg+1,5 mg al giorno. In pazienti con pochi o nessun sintomo vasomotore, 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 paragrafo 4.4 "Esami medici/follow up").

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.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;

- Carcinoma mammario pregresso, sospetto o accertato;
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti accertati o sospetti (per esempio carcinoma dell'endometrio, iperplasia dell'endometrio);
- Sanguinamento uterino di causa non diagnosticata;
- Iperplasia endometriale non trattata;
- 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);
- Disfunzione o malattia epatica attiva o cronica, fin quando i test di funzionalità epatica non ritornano alla norma;
- Porfiria;
- Gravidanza accertata o presunta (vedere paragrafo 4.6);
- Disordini trombofilici noti (per esempio carenza di proteina C, di proteina S o di antitrombina, vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per il trattamento dei sintomi della post-menopausa, la TOS 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 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.

Esami medici/follow up

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

- La 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:
 - Leiomioma (fibroidi uterini) o endometriosi
 - Fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito)
 - Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, per esempio eredità di primo grado per carcinoma mammario
 - Ipertensione
 - Malattie epatiche (per esempio, adenoma epatico, emangiomi epatici, storia di ittero colestatico)
 - Diabete mellito con o senza interessamento vascolare
 - Colelitiasi
 - Emicrania con o senza aura o (grave) cefalea
 - Lupus eritematoso sistemico
 - Storia di iperplasia endometriale (vedere di seguito)
 - Epilessia
 - Asma
 - 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 (vedere paragrafo "Tumore al seno"), (b) effetti indesiderati sul metabolismo lipoproteico, (per esempio abbassamento delle HDL, aumento delle LDL) e (c) diminuzione della tolleranza al glucosio.

Indicazioni per un'immediata sospensione del trattamento:

Il trattamento deve essere sospeso nel caso venga scoperta una controindicazione, nonchè in alcune situazioni che includono, ma non sono limitate a:

- 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.

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 fenomeno precursore del cancro endometriale.
2. Nelle donne non isterectomizzate il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale è aumentato quando gli estrogeni vengono somministrati da soli per un periodo di tempo prolungato (vedere paragrafo 4.8).

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 estro-progestinica continuativa combinata, previene questo eccesso di rischio associato alla terapia ormonale sostitutiva con i soli estrogeni.
4. In un sottogruppo del Womens's Health Initiative (WHI) (vedere paragrafo Farmacodinamica), non è stato osservato alcun aumento del rischio di carcinoma endometriale, rispetto al placebo, dopo un tempo medio di 5,6 anni di trattamento con la combinazione estrogeno/progestinico.
5. È importante il monitoraggio clinico di tutte le donne che assumono estrogeni o combinazioni estro/progestiniche. Bisogna istituire misure diagnostiche adeguate, che comprendono prelievi endometriali, quando è indicato, affinché siano escluse patologie maligne in tutti i casi di sanguinamento uterino, persistente o ricorrente, anormale, non diagnosticato.
6. Emorragie da caduta del livello di estrogeni o spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se l'emorragia da caduta del livello di estrogeni 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 accertata la causa, anche mediante biopsia endometriale, per escludere un tumore maligno dell'endometrio.
7. 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 paragrafo 4.8). 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

Lo studio clinico randomizzato placebo-controllato Women's Health Initiative (WHI) e altri studi epidemiologici hanno riportato un aumentato rischio di carcinoma mammario in donne che hanno seguito una terapia ormonale sostitutiva estro-progestinica e ciò diventa evidente dopo circa 3 anni (vedere paragrafo 4.8).

Gli studi sull'utilizzo di estrogeni da parte di donne in post-menopausa hanno riportato risultati incoerenti 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 estroprogestinica, 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 e 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 che 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 paragrafo 4.8).

Studi epidemiologici (non necessariamente riferiti a PREMIA) hanno riportato un rischio aumentato di carcinoma mammario in donne che assumevano estrogeni o la combinazione estrogeno/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 forniscono 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 con 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 estrogeno/progestinici, dal dosaggio, dal regime o dalla via di somministrazione.

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

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'utilizzo a lungo termine (almeno 5-10 anni) della TOS a base di soli estrogeni, e di estrogeni e progestinici è stato associato ad un aumentato rischio di carcinoma all'ovaio (vedere paragrafo 4.8).

Altri studi epidemiologici non hanno trovato questa associazione.

L'analisi dei dati del WHI ha suggerito che la terapia estrogeno-progestinica a lungo termine possa aumentare il rischio di carcinoma dell'ovaio, in maniera simile o leggermente minore rispetto a quanto accade per il carcinoma mammario.

Eventi tromboembolici arteriosi e venosi

La TOS è stata associata ad un aumentato rischio di infarto del miocardio (IM), come di 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 TOS è associata ad un rischio da 1,3 a 3 volte più elevato di tromboembolia venosa (TEV), cioè trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare. Ciò si verifica più probabilmente entro il primo anno di TOS rispetto agli anni successivi (vedere paragrafo 4.8).

Uno studio clinico randomizzato controllato e diversi studi epidemiologici 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 tromboembolismo venoso 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 paragrafo 4.8).

Nel sottostudio del WHI che prevedeva il trattamento con estrogeni più progestinico (vedere paragrafo 5.1) 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 del rischio sia per la trombosi venosa profonda (26 vs 13 per 10.000 anni-donna) che per l'embolia polmonare (18 vs 8 per 10.000 anni-donna). L'aumento del rischio di tromboembolia 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 trombo embolia venosa, la terapia con gli estrogeni deve essere sospesa immediatamente.

Se si dovesse verificare o sospettare una TEV, la terapia con PREMIA deve essere immediatamente sospesa (vedere paragrafo 5.1).

Nel caso in cui si presentino disturbi visivi, interrompere PREMIA in attesa di un esame se c'è una improvvisa, parziale o completa perdita della vista o una improvvisa manifestazione di proptosi, diplopia o emicrania. Se un esame rivela papilledema o lesioni vascolari della retina, la terapia con PREMIA deve essere interrotta. In pazienti che assumevano estrogeni con o senza progestinici, è stata riscontrata trombosi vascolare della retina.

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/m²), 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 (vedere paragrafo 4.3). 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.

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.

In donne che non hanno una storia personale di TEV, ma con un parente di primo grado con una storia di trombosi in giovane età, può essere effettuato uno screening dopo aver valutato attentamente i suoi limiti (solo una parte di difetti trombofilici è identificata dallo screening). Se viene identificato un difetto trombofilico associato a trombosi familiare o se il difetto è 'grave' (per esempio deficit di antitrombina, carenza di proteina C o di proteina S o una combinazione di difetti), la TOS è controindicata.

Donne che stanno già seguendo una terapia anticoagulante cronica, richiedono un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio per l'uso della TOS.

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

Patologia cardiaca coronarica (CAD)

Da studi clinici randomizzati controllati, nelle donne con o senza arteriopatia coronarica che vengono trattate con TOS combinata estrogeno-progestinica o con soli estrogeni non c'è alcuna prova che avvenga una protezione per l'infarto del miocardio.

Il rischio relativo di arteriopatia coronarica durante l'uso di TOS combinata estrogeno-progestinica è leggermente aumentato. Poiché il rischio assoluto di coronaropatia di per sé è fortemente dipendente dall'età, il numero di casi dovuti all'uso di terapia estroprogestinica è molto basso nelle donne sane prossime alla menopausa, ma tenderà ad aumentare con l'età più avanzata.

Gli studi randomizzati controllati non evidenziano alcun beneficio cardiovascolare con l'uso continuato di estrogeni coniugati combinati con medrossiprogesterone acetato (MPA). Due ampi studi clinici (WHI e HERS, Heart and Estrogens/progestin Replacement Study) hanno mostrato un possibile aumento del rischio di morbidità cardiovascolare nel primo anno di utilizzo e nessun beneficio complessivo.

Nelle pazienti del sottostudio del WHI trattate con estrogeni e progestinici, si è verificato un aumento statisticamente non significativo del rischio 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 era 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).

Nessun beneficio cardiovascolare è stato osservato in donne in post-menopausa con patologia cardiaca documentata (n=2.763, età media 66,7 anni) in uno studio clinico controllato sulla prevenzione secondaria della malattia cardiovascolare (HERS) in seguito a trattamento con estrogeni equini coniugati e medrossiprogesterone acetato. Durante un follow-up medio di 4,1 anni, il trattamento con estrogeni equini coniugati a somministrazione orale più medrossiprogesterone acetato (MPA) non riduceva il tasso complessivo di eventi coronarici nelle donne in post-menopausa con patologia coronarica dichiarata. Nel gruppo trattato si verificavano più eventi

coronarici rispetto al gruppo che riceveva il placebo nel primo anno, ma ciò non avveniva durante gli anni successivi.

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 paragrafo 4.8).

Uno studio clinico randomizzato, controllato, di grandi dimensioni (WHI-trial) mostra, come risultato secondario, un incremento del rischio di ictus 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). L'aumento del rischio era osservato dopo il primo anno e persisteva.

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 (miglior stima=1) per 1000 donne di 50-59 anni e 1-9 (miglior stima=4) per 1000 donne di 60-69 anni.

Non è noto se l'aumento del rischio si estenda anche ad altri prodotti per la TOS.

Demenza

Il sottostudio del WHI che comprendeva donne in postmenopausa 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 paragrafo "Uso geriatrico" e 5.1). Non è noto se tali risultati siano applicabili anche a donne in post-menopausa più giovani (vedere anche paragrafo "Uso geriatrico").

Altre condizioni

- Gli estrogeni possono provocare ritenzione idrica; pertanto, le pazienti affette da disfunzioni cardiache o renali devono essere tenute sotto stretto controllo medico. Le pazienti con insufficienza renale terminale devono essere tenute sotto stretto controllo medico, per via del rischio di incremento dei livelli plasmatici del farmaco.
- 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, randomizzato placebo-controllato non è stato notato un effetto generalizzato della TOS 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.
- È stato riportato un aumento da 2 a 4 volte del rischio di patologia colecistica che richiede un intervento chirurgico nelle donne che assumono TOS.
- Si deve usare cautela in pazienti con pregressa ipertrigliceridemia, poiché durante il trattamento con estrogeni in donne affette da questa condizione sono stati descritti casi rari di aumenti significativi di trigliceridi plasmatici che hanno determinato pancreatite.
- La terapia con estrogeni deve essere usata con cautela dalle 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 aumentano i livelli di globulina legante l'ormone tiroideo (TBG), il che comporta un aumento dell'ormone tiroideo totale in circolo, come risulta dai valori della proteina che lega la iodina (PBI), dai livelli del T4 (metodo su colonna o dosaggio radioimmunologico) o del T3 (dosaggio radioimmunologico). L'uptake della resina di T3 è diminuito, riflettendo valori elevati di TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 liberi rimangono invariate. 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. Altre proteine leganti possono risultare elevate nel siero, per esempio la corticoglobulina (CBG), la globulina legante l'ormone sessuale (SHBG), il che comporta, rispettivamente, un aumento dei corticosteroidi e degli ormoni sessuali in circolo. Le concentrazioni di ormone libero o biologicamente attivo rimangono inalterate. Altre proteine del plasma possono risultare aumentate (enzima di conversione dell'angiotensina substrato angiotensinogeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).
- 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 Memory 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 è noto se gli stessi dati sono applicabili a donne in post-menopausa più giovani.

Uso pediatrico

Non sono stati effettuati studi clinici nella popolazione pediatrica.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

PREMIA contiene lattosio. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

PREMIA contiene saccarosio. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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.

4.6 Gravidanza e allattamento

PREMIA è controindicato in gravidanza. In caso di gravidanza durante l'assunzione di PREMIA, il trattamento deve essere interrotto immediatamente (vedere anche paragrafo 4.3).

Dati clinici su gravidanze esposte non indicano effetti avversi di PREMIA sul feto. I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici disponibili sull'esposizione accidentale del feto a combinazioni di estrogeni con altri progestinici non indicano effetti teratogeni o fetotossici.

Allattamento

PREMIA è controindicato 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. Si deve usare cautela, quando gli estrogeni sono somministrati a una donna che allatta.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Durante il primo anno del Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen Study (HOPE), un numero di 2.805 donne in post-menopausa sono state assegnate casualmente ad uno degli 8 bracci di trattamento; 348 pazienti erano nel braccio con 0,625 mg estrogeni coniugati/ 2,5 mg MPA. Gli eventi avversi più frequentemente riferiti, verificatisi in oltre il 10% delle pazienti durante lo studio clinico di fase III, sono stati cefalea, dolore addominale e sanguinamento irregolare.

331 pazienti appartenevano al braccio con 0,45 mg estrogeni coniugati/ 1,5 mg MPA. 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 ≥ 1/100 e <1/10	Non comune ≥ 1/1000 e <1/100	Raro ≥ 1/10.000 e <1/1000	Molto Raro <1/10.000
----------------	------------------------------	------------------------------------	---------------------------------	-------------------------

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	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
Patologie gastrointestinali		Nausea, gonfiore, dolore addominale	Vomito, pancreatite, colite ischemica	
Patologie del sistema nervoso		Ansia, capogiri, cefalea (compresa emicrania)	Peggioramento dell'epilessia ictus	Peggioramento della corea
Patologie del sistema muscolo scheletrico, e del tessuto connettivo	Artralgie, crampi alle gambe			
Disturbi psichiatrici	Depressione	Cambiamenti nella libido, disturbi dell'umore, demenza	Irritabilità	
Patologie vascolari		Tromboflebite superficiale, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, ictus	Tromboflebiti superficiali	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne, alopecia, prurito	Cloasma/melasma irsutismo, rash	Eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare***
Patologie epato-biliari		Malattie della cistifellea		Ittero colestatico
Infezioni ed infestazioni	Vaginite	Candidiasi vaginale		
Tumori benigni,		*	Carcinoma	Carcinoma

maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			mammario, cancro dell'ovaio, alterazioni fibrocistiche del seno, potenziamento nello sviluppo di meningiomi benigni	endometriale **, ingrossamento degli emangiomi epatici
Disturbi del sistema immunitario			Orticaria, angioedema, reazioni anafilattiche/anafilattoidi	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Intolleranza al glucosio	Peggioramento della porfiria, ipocalcemia (in pazienti con patologie che possono predisporre a una grave ipocalcemia)
Patologie dell'occhio		Intolleranza alle lenti a contatto		Trombosi vascolare retinica
Patologie cardiache			Infarto del miocardio	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Peggioramento dell'asma	
Ancora in fase di accertamento	Variazioni di peso (aumento o diminuzione); aumento dei trigliceridi			Aumento nella 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 rischio aumentato 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 in 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 in 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.

Secondo i 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) (vedere paragrafo 4.4).

****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 genere in associazione con estro-progestinici.

4.9 Sovradosaggio

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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Progestinici ed estrogeni in associazione, codice ATC: G03FA12

Attualmente non vi sono dati farmacocinetici conosciuti per gli estrogeni coniugati /MPA o per gli estrogeni coniugati più MPA.

Gli estrogeni coniugati naturali sono una miscela di estrogeni ottenuti esclusivamente da fonti naturali, associati in modo simile alla composizione media degli estrogeni contenuti nelle urine di giumente gravide.

I principi attivi sono rappresentati da: esteri solfati di estrone, equilin solfati e 17 alpha/beta estradiolo. Essi sostituiscono la mancanza di produzione estrogenica nelle donne in menopausa ed alleviano i sintomi menopausali. Gli estrogeni prevengono la perdita di tessuto osseo che segue la menopausa o l'ovariectomia.

Il medrossiprogesterone acetato è un derivato sintetico del 17-OH progesterone.

Gli estrogeni sono importanti per lo sviluppo e il mantenimento dell'apparato urogenitale femminile e dei caratteri sessuali secondari. Essi favoriscono la crescita e lo sviluppo della vagina, dell'utero e delle tube di Falloppio e lo sviluppo delle ghiandole mammarie. Indirettamente, essi contribuiscono alla formazione dello scheletro, al mantenimento del tono e della elasticità dell'apparato urogenitale, ai cambiamenti delle epifisi delle ossa lunghe che permettono la crescita puberale e il suo completamento, alla crescita pilifera ascellare e pubica, alla pigmentazione dei capezzoli e dei genitali. Progressivamente all'avvicinarsi della menopausa, il numero dei follicoli diminuisce ed i livelli di ormone follicolo-stimolante (FSH) aumentano. I livelli di estradiolo diminuiscono e l'estrogeno dominante nel post-menopausa è l'estrone che è prodotto perifericamente. Verso la fine del periodo peri-menopausale l'ormone luteinizzante (LH) inizia ad aumentare. Infine, l'endometrio cessa di proliferare, soprattutto a causa dei bassi livelli medi degli estrogeni, e si instaura l'amenorrea permanente.

La cessata secrezione di estradiolo da parte delle ovaie provoca in molte donne disturbi vasomotori e della termoregolazione, disturbi del sonno, così come una progressiva ipotrofia dell'apparato urogenitale.

Un effetto a lungo termine della carenza estrogenica è l'osteoporosi (perdita di massa ossea) ed un aumento dell'incidenza delle malattie cardiovascolari.

Gli effetti farmacologici degli estrogeni coniugati sono, infatti, simili a quelli degli estrogeni endogeni. Nei tessuti bersaglio gli estrogeni entrano nella cellula e determinano la sintesi di specifico RNA e specifiche proteine.

Poiché gli estrogeni promuovono la crescita dell'endometrio, i loro effetti - se non contrastati con un progestinico - aumentano il rischio di iperplasia endometriale e cancro. Pertanto, l'aggiunta di un progestinico riduce, ma non elimina, il rischio di iperplasia endometriale in donne non isterectomizzate.

Informazioni dagli studi clinici

- **Sollievo dei sintomi da carenza estrogenica e profili di sanguinamento**
In uno studio clinico di 1 anno (n=2.808), sono stati presi in esame i sintomi vasomotori per valutare l'efficacia durante le prime 12 settimane di trattamento in un sottogruppo di donne sintomatiche (n=241) che avevano giornalmente almeno 7 vampate di calore moderate o gravi, oppure 50 vampate di calore moderate o gravi durante la settimana prima della randomizzazione. Un preparato a base di estrogeni coniugati e MPA 0,625 mg/2,5 mg si è dimostrato statisticamente migliore del placebo a 4, 8 e 12 settimane, per il sollievo sia della frequenza che della gravità dei sintomi vasomotori da moderati a gravi.
- In 2 studi clinici, l'incidenza di amenorrea è aumentata nel tempo in donne trattate con un preparato a base di estrogeni coniugati e MPA 0,625 mg/2,5 mg. L'amenorrea è stata osservata nel 68% delle donne nel ciclo 6, e nel 77% delle donne nel ciclo 12. Emorragie da carenza di estrogeni e/o spotting sono comparsi nel 48% delle donne durante i primi 3 mesi e nel 24% delle donne durante i mesi 10 e 12 di trattamento.

Lo studio denominato Women's Health Initiative (WHI) ha arruolato approssimativamente 27.000 donne in menopausa, in predominanza sane, per stabilire i rischi ed i benefici dell'uso a lungo termine della TOS con soli estrogeni (estrogeni-coniugati equini da soli [0,625 mg al giorno]) e della TOS estroprogestinica (estrogeni-coniugati equini + medrossiprogesterone acetato [0,625 mg/2,5 mg al giorno]) in confronto con il placebo, nella prevenzione di alcune patologie croniche. L'obiettivo primario dello studio era la valutazione dell'incidenza di coronaropatia definita come infarto del miocardio non fatale, infarto del miocardio silente e morte cardiaca. L'obiettivo primario di sicurezza era l'incidenza del carcinoma mammario invasivo. L'"Indice globale" comprendeva la comparsa rapida di coronaropatia, carcinoma mammario invasivo, ictus, embolia polmonare, tumore dell'endometrio (solo nel gruppo trattato con estrogeni coniugati e medrossiprogesterone), cancro del colon retto, frattura dell'anca, o decesso dovuto ad altre cause. Lo studio non valutava gli effetti di estrogeni e medrossiprogesterone o solo degli estrogeni sui sintomi della menopausa.

Il sottostudio WHI che prevedeva il trattamento con estrogeni più progestinico è stato interrotto prematuramente. Rispetto alla durata prespecificata dal disegno dello studio, a 5,6 anni di follow-up il rischio di cancro mammario e di eventi cardiovascolari, superava i benefici specifici inclusi nell'"indice globale". Il rischio assoluto di eccesso di eventi compresi nell'"indice globale" era di 19 per 10.000 anni-donna.

Per gli indicatori inclusi nell'"Indice globale" del WHI che hanno raggiunto la significatività statistica dopo 5,6 anni di follow up, il rischio assoluto di eccesso di eventi per 10.000 donne-anno nel gruppo trattato con estrogeni + medrossiprogesterone era di 8 ictus in più, 10 episodi di embolia polmonare in più, e 8 carcinomi mammari in più, mentre la riduzione del rischio assoluto per 10.000 anni-donna era di 6 tumori del colon retto in meno e 5 fratture dell'anca in meno.

I risultati del sottostudio del WHI che prevedeva il trattamento estroprogestinico, in 16.608 donne (età media 63 anni, dai 50 ai 79 anni; 83,9% di razza bianca, 6,8% di razza nera, 5,4% di razza ispanica 3,9% di altra razza) sono riportati nella tabella sottostante.

I risultati riflettono dati aggregati in maniera centralizzata dopo un follow-up medio di 5,6 anni.

RISCHIO RELATIVO ED ASSOLUTO RIPORTATO NEL SOTTOSTUDIO WHI CHE PREVEDEVA IL TRATTAMENTO CON ESTROGENI + PROGESTINICI DOPO UNA MEDIA DI 5,6 ANNI ^a			
Evento	Rischio relativo CE/MPA verso Placebo	CE/MPA N=8.506	Placebo N=8.102

	(95% CI* ^b)	Rischio assoluto per 10.000 anni-donna	
Eventi coronarici	1,23 (0,99-1,53)	41	34
Infarto del miocardio non fatale ^b	1,28 (1,00-1,63)	31	25
Morti per coronoropatia	1,10 (0,70-1,75)	8	8
Ictus totali	1,31 (1,03-1,68)	33	25
Ictus ischemico	1,44 (1,09-1,90)	26	18
Trombosi venosa profonda ^c	1,95 (1,43-2,67)	26	13
Embolia polmonare	2,13 (1,45-3,11)	18	8
Cancro mammario invasivo ^d	1,24 (1,01-1,54)	41	33
Cancro del colon retto invasivo	0,61 (0,42-0,87)	10	16
Cancro dell'endometrio ^e	0,81 (0,48-1,37)	6	7
Cancro cervicale ^e	1,44 (0,47-4,42)	2	1
Frattura dell'anca ^b	0,67 (0,47-0,96)	11	16
Frattura delle vertebre ^e	0,65 (0,46-0,92)	11	17
Frattura del braccio inferiore/polso ^e	0,71 (0,59-0,85)	44	62
Fratture totali ^e	0,76 (0,69-0,83)	152	199
Mortalità globale ^e	1,00 (0,83-1,19)	52	52
Indice globale ^f	1,13 (1,02-1,25)	184	165

^a I risultati si basano su dati aggiudicati in maniera centralizzata. I dati sulla mortalità non erano parte dei dati aggiudicati; tuttavia i dati a 5,2 anni di follow-up non mostravano differenza tra i gruppi in termini di mortalità per qualunque causa (RR 0,98, 95% CI 0,82-1,18).

^b Intervalli di confidenza nominali non aggiustati per osservazioni multiple e comparazioni multiple.

^c Non incluso nell'“indice globale”.

^d Comprende il cancro mammario metastatico e non metastatico, ad eccezione del carcinoma *in situ*.

^e Tutti i decessi, ad eccezione di quelli dovuti a cancro del seno o del colon retto, patologia cardiaca certa/probabile, embolia polmonare o malattia cerebrovascolare.

^f Un sottogruppo di eventi è stato raggruppato nell'“Indice globale” definito come la comparsa precoce di eventi di patologia cardiaca, cancro del seno invasivo, ictus, embolia polmonare, cancro del colon retto, frattura dell'anca o decesso dovuto ad altre cause.

Il tempo d'inizio della terapia con gli estrogeni in rapporto all'inizio della menopausa può influenzare il profilo rischio/beneficio globale. Il sottogruppo WHI trattato con estroprogestinici stratificato per fasce di età, ha mostrato nelle donne di età compresa tra i 50-59 anni senza significatività statistica un rischio ridotto di mortalità globale (RR 0,69 95% CI 0,44-1,07).

Women's Health Initiative Memory Study

Lo studio con estrogeni e progestinico Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), uno studio ancillare del Women's Health Initiative (WHI), ha arruolato 4.532 donne prevalentemente sane, in menopausa, di età uguale o maggiore ai 65 anni (47% dai 65 ai 69 anni; 35% dai 70 ai 74 anni; e il 18% aveva 75 anni e oltre) per valutare gli effetti degli estrogeni coniugati (0,625 mg al giorno) + MPA (2,5 mg) sull'incidenza di demenza primaria (outcome primario) in confronto al placebo.

Dopo un follow-up medio di 4 anni, il rischio relativo di demenza con estrogeni coniugati (0,625 mg) + MPA (2,5mg) in confronto al placebo, era di 2,05 (95% CI 1,21-3,48).

Il rischio assoluto di demenza con gli estrogeni coniugati (0,625 mg) + MPA (2,5 mg) in confronto al placebo era di 45 casi versus 22 per 10.000 anni-donna.

La definizione di demenza in questo studio comprendeva la malattia di Alzheimer, la demenza vascolare e i casi combinati (aventi caratteristiche sia della malattia di Alzheimer che della demenza vascolare).

Il tipo più comune di demenza riscontrata nel gruppo di trattamento e nel gruppo placebo era la malattia di Alzheimer.

Poiché questo sottostudio è stato condotto in donne di età compresa tra i 65 e i 79 anni, non è noto se i risultati ottenuti si applicano a donne più giovani in post-menopausa (vedere paragrafo “Avvertenze speciali e precauzioni per l’uso” - “Uso geriatrico” e “Demenza”).

Nel gruppo ricevente soli estrogeni, dopo un follow-up medio di 5,2 anni, era riportato un rischio relativo di 1,49 (95% CI 0,83-2,66) di demenza, rispetto al gruppo trattato con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I dati ricavati da uno studio di interazione farmaco-farmaco che comprende estrogeni equini coniugati e medrossiprogesterone acetato indicano che le proprietà farmacocinetiche di entrambi i principi attivi non sono alterate dalla somministrazione concomitante. Non sono stati condotti altri studi clinici sulle interazioni farmaco-farmaco con estrogeni equini coniugati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione continua a lungo termine di estrogeni naturali e sintetici in alcune specie animali aumenta la frequenza di carcinoma del seno, della cervice, della vagina e del fegato.

In uno studio della durata di due anni in cui ratti femmine sono stati sottoposti a trattamento orale con medrossiprogesterone acetato fino a 5.000 µg/Kg/giorno nella dieta (50 volte maggiori - sulla base dei valori di AUC - ai livelli osservati in donne che prendevano 10 mg di medrossiprogesterone acetato), si è verificato un aumento dose-correlato di tumori delle cellule delle insule pancreatiche (adenomi e carcinomi). L'incidenza di tumore del pancreas è risultata aumentata con dosaggi di 1.000 e 5.000 µg/Kg/giorno, ma non con 200 µg/Kg/giorno.

Si pensa che l'attività cortisonica del medrossiprogesterone acetato a questi alti dosaggi possa aumentare il glucosio sierico nei ratti; tale aumento stimola, per reazione, le cellule beta delle insule pancreatiche a produrre insulina. Si ritiene che questa stimolazione ripetuta causi i tumori nei ratti. E' improbabile che lesioni simili si verifichino nella specie umana, poiché la dose è 1/50, in base ai valori AUC, di quella utilizzata nei ratti e poiché il sistema endocrino nei ratti è più sensibile agli ormoni, rispetto a quello delle donne. Quando il medrossiprogesterone acetato viene associato con gli estrogeni, esso si lega ad un numero minore di recettori glucocorticosteroidi e perciò ha meno effetti sul glucosio plasmatico. Nella specie umana, la risposta diabetogena al medrossiprogesterone acetato a dosi terapeutiche è scarsa. Inoltre, un'ampia ricerca bibliografica non ha fornito alcuna evidenza che il medrossiprogesterone acetato causi tumori pancreatici nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti:

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

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, alcol butilico, alcol isopropilico, alcol deidratato, Shellac, glicole propilenico, soluzione ammoniacale concentrata, potassio idrossido, acqua purificata).

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

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).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità**PREMIA 0,30 mg + 1,5 mg compresse rivestite**

3 anni

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

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Polivinilcloruro chiaro (PVC)/alluminio.

PREMIA 0,30 mg+1,5 mg compresse rivestite è costituito da 28 compresse contenenti una combinazione di 0,3 mg di estrogeni coniugati naturali e 1,5 mg di medrossiprogesterone acetato.

Le compresse di PREMIA 0,30 mg+1,5mg sono color crema, ovali, biconvesse con rivestimento zuccherino.

PREMIA 0,45 mg+1,5 mg compresse rivestite è costituito da 28 compresse contenenti una combinazione di 0,45 mg di estrogeni coniugati naturali e 1,5 mg di medrossiprogesterone acetato.

Le compresse di PREMIA 0,45 mg+1,5 mg sono di colore giallo oro, ovali, biconvesse con rivestimento zuccherino.

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

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PREMIA 0,45 mg+1,5mg compresse rivestite: AIC n. 035572015

PREMIA 0,30 mg+1,5mg compresse rivestite: AIC n. 035572027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29 luglio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Determinazione AIFA del 26/02/2013

Agenzia Italiana del Farmaco