

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**FILENA** compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa **bianca** contiene:

Principio attivo: 2 mg di estradiolo valerato.

Ogni compressa **celeste** contiene:

Principi attivi: 2 mg di estradiolo valerato, 10 mg di medrossiprogesterone acetato.

Eccipienti con effetti noti: Compressa bianca: 82 mg di lattosio (come monoidrato)

Compressa celeste: 68 mg di lattosio (come monoidrato)

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compressa bianca: compressa bianca o quasi bianca, rotonda, convessa, codificata "D", del diametro di 7 mm.

Compressa celeste: compressa celeste, rotonda, piatta, con estremità arrotondate, del diametro di 7 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) dei sintomi derivanti da deficienza estrogenica in donne in postmenopausa.

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Filena è un'associazione estro-progestinica ciclica bifasica con 21 compresse. La posologia è, seguendo il blister-calendario, di 1 compressa al giorno, per 21 giorni consecutivi, ai quali segue una pausa di 7 giorni senza assunzione di compresse.

Una compressa bianca contenente 2 mg di estradiolo valerato viene assunta giornalmente per i primi 11 giorni del ciclo; nei successivi 10 giorni viene presa giornalmente una compressa celeste contenente 2 mg di

estradiolo valerato e 10 mg di medrossiprogesterone acetato. Seguono 7 giorni di intervallo senza assunzione delle compresse, durante il quale, di norma, si verifica una emorragia da sospensione.

Le donne in post-menopausa possono iniziare il trattamento in qualunque momento.

Le donne non sottoposte a terapia ormonale sostitutiva (TOS) o quelle provenienti da un preparato per la TOS combinato continuo possono iniziare il trattamento con Filena in qualsiasi giorno.

Le donne provenienti da un preparato per la TOS ciclico o sequenziale, devono iniziare il trattamento il giorno successivo a quello di completamento del precedente ciclo di 28 giorni.

Per l'inizio e il proseguimento del trattamento dei sintomi della postmenopausa, deve essere usata la dose minima efficace per il più breve tempo possibile (vedere anche sezione 4.4.).

#### Dimenticanza di una o più dosi:

Se si è dimenticato di assumere 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 usuale.

Se si è del tutto dimenticato di prendere una compressa, non assumere due compresse contemporaneamente, ma prendere solo quella prevista per quel giorno.

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

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi estradiolo valerato e medrossiprogesterone acetato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- carcinoma mammario accertato, pregresso o sospetto;
- tumori maligni estrogeno-dipendenti (es. carcinoma dell'endometrio) accertati o sospetti;
- sanguinamento genitale non diagnosticato;
- iperplasia endometriale non trattata;
- tromboembolismo venoso pregresso o in atto (es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- malattie trombofiliche accertate (per es. carenza di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4);
- malattia tromboembolica arteriosa in atto o recente (es. angina pectoris, infarto del miocardio);
- epatopatia acuta o storia di epatopatia, finché gli esami di funzionalità epatica non siano tornati nella norma;
- porfiria.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per il trattamento dei sintomi della 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, un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici deve essere intrapresa almeno su base annuale e la terapia ormonale sostitutiva deve essere continuata solo fino a quando i benefici superano i rischi.

I dati riguardanti il rischio associato alla terapia ormonale sostitutiva (TOS) nel trattamento della menopausa precoce sono limitati. Tuttavia, in considerazione del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto rischio/beneficio per queste donne può rivelarsi più favorevole rispetto alle donne più anziane.

## **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 delle pelvi e del seno), sulla base dall'anamnesi, controindicazioni e delle avvertenze per l'uso. Durante il trattamento, sono raccomandati controlli periodici la cui natura e frequenza devono essere adattata individualmente. Alle pazienti deve essere consigliato di riferire al proprio medico qualsiasi cambiamento nel loro seno (vedere di seguito il paragrafo "Tumore al seno"). Devono essere eseguite indagini mediche, compreso l'utilizzo di appropriata diagnostica per immagini, per es. la mammografia, in conformità con i programmi di controllo attualmente in uso, modificate secondo le necessità cliniche individuali.

## **Condizioni che richiedono un particolare controllo**

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

- Leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi
- Fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti (es. eredità di primo grado per carcinoma mammario)
- Ipertensione
- Epatopatie (es. adenoma epatico)
- Diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare
- Colelitiasi
- Emicrania o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistemico
- Storia d'iperplasia endometriale (vedere di seguito)
- Epilessia
- Asma bronchiale
- Otosclerosi
- Angioedema (ereditario ed acquisito)

## **Situazioni che richiedono un'immediata sospensione del trattamento:**

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

- Ittero o deterioramento della funzione epatica
- Aumento significativo della pressione arteriosa
- Insorgenza di cefalea di tipo emicranico
- Gravidanza

## **Iperplasia endometriale e carcinoma**

- Nelle donne con utero intatto, il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale aumenta in seguito alla somministrazione di soli estrogeni per periodi prolungati. L'aumento osservato del rischio di cancro endometriale tra le utilizzatrici di soli estrogeni è di 2-12 volte superiore rispetto a quello delle non utilizzatrici, in funzione della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Dopo l'interruzione del trattamento il rischio può permanere elevato per almeno 10 anni.
- L'aggiunta di un progestinico eseguita ciclicamente per almeno 12 giorni al mese/ciclo di 28 giorni o una terapia associata estroprogestinica continuativa in donne non isterectomizzate previene l'aumento del rischio associato alla TOS con soli estrogeni.
- Sanguinamenti da rottura e spotting possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se tali episodi compaiono dopo qualche tempo dall'inizio della terapia o continuano dopo la sospensione del trattamento, deve essere accertata la causa di tali fenomeni, anche mediante biopsia endometriale, per escludere un tumore maligno dell'endometrio.

## **Tumore al seno**

I dati globali disponibili dimostrano un aumentato rischio di tumore mammario in donne che hanno assunto una TOS sia a base di combinazioni estroprogestiniche o di soli estrogeni, dipendente dalla durata dell'assunzione di TOS.

Terapia a base di combinazioni estroprogestiniche:

- Lo studio clinico randomizzato e controllato con placebo "Women's Health Initiative" (WHI) e una metanalisi di studi epidemiologici prospettici sono concordi nell'individuare un aumento del rischio di tumore mammario nelle donne che hanno assunto una TOS a base di combinazioni estroprogestiniche, che si manifesta dopo circa 3 (1-4) anni (vedere paragrafo 4.8).

Terapia a base di soli estrogeni:

- Lo studio WHI non ha evidenziato un aumento del rischio di tumore mammario in donne che avevano subito isterectomia trattate con TOS a base di soli estrogeni. Studi osservazionali hanno per la maggior parte segnalato un piccolo aumento del rischio di diagnosi di tumore al seno che è inferiore a quello rilevato nelle donne trattate con associazioni estroprogestiniche (vedere paragrafo 4.8).

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

La TOS, specialmente il trattamento a base di combinazioni estroprogestiniche, aumenta la densità delle immagini mammografiche, fatto questo che può influenzare negativamente l'individuazione radiologica del tumore del seno.

## **Cancro dell'ovaio**

Il cancro dell'ovaio è molto più raro del cancro della mammella.

L'evidenza epidemiologica derivata da una vasta meta analisi indica un leggero aumento del rischio nelle donne che assumono una terapia a base di soli estrogeni o di estrogeni più progestinici; tale rischio è maggiore entro 5 anni di utilizzo della terapia e si riduce col tempo dopo l'interruzione di essa.

Alcuni altri studi, incluso lo studio WHI, suggeriscono che l'uso di una TOS combinata può essere associato a un rischio simile o leggermente inferiore (vedere paragrafo 4.8).

### **Tromboembolismo venoso**

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

- I pazienti con una storia di TEV o con stati trombofilici accertati hanno un rischio maggiore di sviluppare TEV e la TOS può ulteriormente aggravare tale rischio. La TOS è quindi controindicata in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).
- I fattori di rischio per TEV generalmente riconosciuti includono uso di estrogeni, età avanzata, chirurgia maggiore, immobilizzazione prolungata, obesità ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), gravidanza/periodo post-parto, lupus eritematoso sistemico (LES) e tumore. Non vi è consenso unanime sul possibile ruolo delle vene varicose nel TEV.
- Come in tutti i pazienti operati, si devono prendere in considerazione misure profilattiche adeguate per prevenire l'insorgenza di TEV post-operatorio. Qualora sia prevista immobilizzazione prolungata a seguito di interventi di chirurgia elettiva, si raccomanda di sospendere temporaneamente la TOS 4 o 6 settimane prima dell'intervento. Il trattamento non deve essere ripreso prima della completa mobilizzazione della donna.
- Alle donne senza anamnesi personale di TEV, ma con un parente di primo grado con storia di trombosi in giovane età, può essere offerto uno screening, non senza prima averne discusso i limiti (solo una percentuale di problemi trombofilici viene identificata tramite screening). Nel caso in cui venga identificato un problema trombofilico che evidenzia una predisposizione alla trombosi nei membri familiari, o se il difetto osservato è grave (per es. carenza di antitrombina, proteina S o proteina C o una combinazione di difetti), l'uso di TOS è controindicato.
- Le donne già in trattamento cronico con anticoagulanti richiedono una valutazione accurata del rapporto rischio/beneficio della TOS.

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

### **Patologia cardiaca coronarica**

- Gli studi clinici randomizzati e controllati non evidenziano una protezione contro l'infarto miocardico in donne con o senza coronaropatia (CAD) trattate con TOS a base di estroprogestinici combinati o di soli estrogeni.

#### Terapia a base di combinazioni estroprogestiniche

Il rischio relativo di CAD durante l'assunzione di TOS a base di estrogeni+progestinico risulta leggermente aumentato. Poiché il rischio assoluto basale di CAD è fortemente dipendente dall'età, il numero aggiuntivo di casi di CAD dovuto alla terapia estroprogestinica è molto basso nelle donne sane vicine alla menopausa, ma è destinato ad aumentare con l'avanzare dell'età.

#### Terapia a base di soli estrogeni

Gli studi clinici randomizzati e controllati non hanno evidenziato un aumento del rischio di CAD in donne isterectomizzate in terapia con soli estrogeni.

### **Ictus ischemico**

L'impiego della terapia a base di estroprogestinici combinati e di soli estrogeni è associato ad un aumento di 1,5 volte del rischio di ictus ischemico. Il rischio relativo rimane invariato rispetto all'età e al passare del tempo fino alla menopausa. Tuttavia, poichè il rischio basale di ictus è fortemente dipendente dall'età, il rischio globale di ictus in donne che ricevono TOS è destinato ad aumentare con l'età (vedere paragrafo 4.8).

### **Epatite C**

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

### **Altre condizioni**

Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica e, pertanto, pazienti con disfunzione renale o cardiaca devono essere tenute sotto stretto controllo medico. Pazienti con insufficienza renale terminale devono essere strettamente osservate.

Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite attentamente durante la terapia sostitutiva estrogenica o ormonale, poichè rari casi di pancreatite conseguente ad un notevole aumento dei trigliceridi plasmatici sono stati segnalati in donne con preesistente ipertrigliceridemia sottoposte a terapia estrogenica.

Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.

Gli estrogeni aumentano i livelli di TBG, la globulina legante l'ormone tiroideo con conseguente aumento dei livelli dell'ormone tiroideo totale circolante, misurato da PBI (iodio legato alle proteine), T4 (metodo su colonna o RIA) o T3 (metodo RIA). La captazione di T3 è ridotta, a riflettere l'aumento di TBG. Le frazioni libere di T4 e T3 non sono modificate. Altre proteine leganti come la corticoglobulina (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) possono essere aumentate, e determinare un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e steroidi sessuali. Le frazioni ormonali libere o biologicamente attive sono immutate. Altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

Occasionalmente può comparire cloasma, soprattutto nelle donne con una storia di cloasma verificatosi in gravidanza. Le donne con tendenza al cloasma devono ridurre al minimo l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante la TOS.

L'uso della TOS non migliora la funzione cognitiva. È stato osservato un aumento del rischio di probabile demenza in donne che iniziano ad usare la TOS combinata o a base di soli estrogeni in maniera continuativa dopo i 65 anni di età.

### Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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

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

Il ritonavir e il nelfinavir, sebbene siano noti come forti inibitori, presentano, al contrario, proprietà inducenti quando usati in concomitanza con ormoni steroidei.

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

Pertanto, si devono consultare le informazioni relative alla prescrizione di medicinali concomitanti inclusi gli antivirali HIV/HCV per identificare le potenziali interazioni e le eventuali raccomandazioni correlate.

Preparati a base di erbe come *l'Hypericum Perforatum* possono indurre il metabolismo di estrogeni e progestinici.

Un aumentato metabolismo di estrogeni e progestinici può determinare effetti clinici ridotti e variazioni nel profilo dei sanguinamenti uterini.

### **Altre interazioni**

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

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

### Gravidanza

Filena non è indicato durante la gravidanza. Qualora si accerti uno stato di gravidanza in corso di terapia con Filena, il trattamento deve essere interrotto immediatamente. Riguardo a Filena non esistono dati clinici su gravidanze esposte. Studi nell'animale hanno evidenziato tossicità riproduttiva. Il rischio potenziale per la specie umana è sconosciuto.

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

#### Allattamento

Filena non è indicato durante l'allattamento.

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

Filena non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono più comuni durante i primi mesi di trattamento.

La percentuale complessiva di pazienti trattate per le quali ci si può aspettare un effetto indesiderato è del 15-20%. Questi effetti indesiderati sono, di solito, lievi e scompaiono con la prosecuzione del trattamento. Mal di testa e tensione mammaria compaiono in più del 10% delle pazienti negli studi clinici.

Gli effetti indesiderati, raccolti secondo le classi di organi e sistemi, associati all'impiego di una TOS sono presentati nella tabella che segue:

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Reazioni avverse post-marketing con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Neoplasia benigna del seno, neoplasia benigna dell'endometrio		Fibromi uterini
Disturbi del sistema immunitario		Reazione di ipersensibilità		Esacerbazione di angioedema (ereditario ed acquisito)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Edema, aumento di peso, diminuzione di peso	Aumento di appetito, ipercolesterolemia <sup>1</sup>		
Disturbi psichiatrici	Depressione, nervosismo, letargia	Ansia, insonnia, apatia, labilità emotiva, difficoltà di concentrazione, variazioni della libido e dell'umore, euforia <sup>1</sup> ,		

		agitazione <sup>1</sup>		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri	Emicrania, parestesia, tremore <sup>1</sup>		
Patologie dell'occhio		Compromissione della visione, occhio secco <sup>1</sup>	Intolleranza alle lenti a contatto	
Patologie cardiache		Palpitazioni		
Patologie vascolari	Vampate di calore	Ipertensione <sup>1</sup> , flebiti superficiali <sup>1</sup> , porpora <sup>1</sup>	Tromboembolia venosa (cioè trombosi venosa profonda degli arti inferiori e pelvica ed embolia polmonare) <sup>2</sup>	Episodi di ischemia cerebrale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea <sup>1</sup> , rinite <sup>1</sup>		
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, crampi allo stomaco, flatulenza	Stipsi, dispepsia <sup>1</sup> , diarrea <sup>1</sup> , disturbi rettali <sup>1</sup>		Dolore addominale, gonfiore (distensione addominale)
Patologie epatobiliari			Alterazioni della funzionalità epatica e del flusso biliare	Ittero colestatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne, alopecia, pelle secca, patologia delle unghie <sup>1</sup> , nodulo della pelle <sup>1</sup> , irsutismo <sup>1</sup> , eritema nodoso, orticaria	Eruzione cutanea	Eczema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Patologie articolari, crampi muscolari		
Patologie renali e urinarie		Aumento della frequenza/urgenza della minzione, incontinenza urinaria <sup>1</sup> , cistite <sup>1</sup> , decolorazione delle urine <sup>1</sup> , ematuria <sup>1</sup>		
Patologie dell'apparato	Sanguinamento vaginale inatteso o	Ingrossamento del seno, dolorabilità	Dismenorrea, sindrome simil	

riproduttivo e della mammella	spotting, secrezione vaginale, disturbi della vulva/vagina, disturbi mestruali, dolore/tensione al seno	mammaria, iperplasia endometriale, patologia dell'utero <sup>1</sup>	premenstruale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Aumento della sudorazione	Affaticamento, test di laboratorio alterati <sup>1</sup> , astenia <sup>1</sup> , febbre <sup>1</sup> , sindrome para-influenzale <sup>1</sup> , malessere <sup>1</sup>		

<sup>1</sup>Sono stati segnalati come singoli casi negli studi clinici. Data la ridotta popolazione coinvolta nello studio (n = 611) non può essere determinato sulla base di questi risultati se gli eventi sono non comuni o rari.

<sup>2</sup>Vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Sono state segnalate altre reazioni avverse in associazione al trattamento estroprogestinico:

- Infarto miocardico.
- Colecistopatie.
- Disturbi di cute e sottocute: cloasma, eritema multiforme.
- Pancreatite (vedere paragrafo 4.4).
- Probabile demenza dopo i 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

#### **Rischio di carcinoma mammario\***

- È stato osservato un aumento fino a 2 volte del rischio di carcinoma mammario in donne trattate con terapia estroprogestinica combinata per più di 5 anni.

- L'aumento del rischio nelle utilizzatrici della sola terapia estrogenica è comunque inferiore a quello osservato nelle donne che assumono combinazioni estroprogestiniche.

- Il livello di rischio dipende dalla durata d'uso della TOS (vedere paragrafo 4.4).

- Le stime del rischio assoluto sulla base dei risultati della più ampia sperimentazione randomizzata controllata con placebo (studio WHI) e della più ampia metanalisi di studi epidemiologici prospettici sono presentati di seguito.

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

#### **Rischio aggiuntivo stimato di carcinoma mammario dopo 5 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Età all'inizio della TOS (anni)	Incidenza su 1.000 non utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (50-54 anni di età)*	Rapporto di rischio	Casi aggiuntivi per 1.000 utilizzatrici di TOS dopo 5 anni
<b>TOS a base di soli estrogeni</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>TOS a base di associazioni estroprogestiniche</b>			
50	13,3	1,6	8,0

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

*\*Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m<sup>2</sup>)*

### **Rischio addizionale stimato di carcinoma mammario dopo 10 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Età all'inizio della TOS (anni)	Incidenza su 1.000 non utilizzatrici di TOS nell'arco di 10 anni (50-59 anni di età)*	Rapporto di rischio	Casi aggiuntivi su 1.000 utilizzatrici di TOS dopo 10 anni
<b>TOS a base di soli estrogeni</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>TOS a base di associazioni estroprogestiniche</b>			
50	26,6	1,8	20,8

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

*\*Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m<sup>2</sup>)*

### **Studi USA WHI - Rischio addizionale di carcinoma mammario dopo 5 anni d'uso di TOS**

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo in 5 anni	Rapporto di rischio & 95% CI	Casi addizionali per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95% CI)
<b>CEE a base di soli estrogeni</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) *
<b>CEE+MPA estrogeni &amp; progestinici*</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

*\*Studio WHI in donne senza utero, che non ha mostrato un aumento del rischio di carcinoma mammario*

‡Restringendo l'analisi alle donne che non avevano utilizzato TOS prima dello studio, non si è osservato un aumento evidente del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio è risultato superiore rispetto alle donne non utilizzatrici di TOS.

### **Rischio di carcinoma endometriale**

#### Donne in post-menopausa con utero conservato

Il rischio di carcinoma endometriale è di circa 5 casi ogni 1000 donne con utero conservato non utilizzatrici di TOS. Nelle donne con utero conservato, l'uso di TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato a causa dell'aumento del rischio di carcinoma endometriale (vedere paragrafo 4.4).

Il rischio di carcinoma endometriale negli studi epidemiologici varia tra 5 e 55 casi addizionali ogni 1000 donne tra i 50 e i 65 anni, in funzione della durata e della dose della terapia con soli estrogeni.

L'aggiunta di un progestinico alla terapia con soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire questo aumento del rischio. Nello Studio Million Women, l'uso per cinque anni della TOS combinata (sequenziale o continuata) non ha prodotto un aumento del rischio di carcinoma endometriale (RR pari a 1,0 (0,8-1,2)).

### **Rischio di cancro dell'ovaio**

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

### **Rischio di tromboembolismo venoso**

La TOS è associata ad un aumento di 1,3-3 volte del rischio relativo di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tali eventi è più probabile nel primo anno d'uso della terapia ormonale (vedere paragrafo 4.4). Di seguito vengono presentati i risultati degli studi WHI:

#### **Studi WHI – Rischio addizionale di TEV dopo 5 anni di utilizzo di TOS**

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo in 5 anni	Rapporto di rischio e 95% CI	Casi addizionali per 1000 utilizzatrici di TOS
<b>Soli estrogeni orali*</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
<b>Associazioni estroprogestiniche orali</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\*Studio in donne senza utero conservato

### **Rischio di coronaropatia**

- Il rischio di coronaropatia aumenta leggermente nelle utilizzatrici di TOS a base di associazioni estroprogestiniche dopo i 60 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

### **Rischio di ictus ischemico**

- L'uso della terapia a base di soli estrogeni e di estrogeni + progestinici è associato ad un aumento fino a 1,5 volte del rischio relativo di ictus ischemico. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'uso di TOS.  
- Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata d'uso ma, poichè il rischio basale è fortemente dipendente dall'età, il rischio globale di ictus nelle donne che utilizzano TOS aumenterà con l'età; vedere paragrafo 4.4).

#### **Studi WHI associati – Rischio addizionale di ictus ischemico\* nel corso di 5 anni di utilizzo**

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel braccio placebo in 5 anni	Rapporto di rischio e 95% CI	Casi addizionali per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\*non è stata adottata una differenziazione tra ictus ischemico ed emorragico.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

#### 4.9 Sovradosaggio

I sintomi da sovradosaggio possono includere: nausea, vomito, tensione mammaria, stordimento, dolore addominale, sonnolenza/fatica; possono verificarsi sanguinamenti vaginali 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, preparati sequenziali, Codice ATC: G03FB06.

Il principio attivo, estradiolo valerato (E2V), 17beta-estradiolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Rimpiazza la perdita di produzione estrogenica nelle donne in menopausa ed allevia i sintomi menopausali. L'estradiolo valerato esercita i suoi effetti attraverso l'interazione con specifici recettori citoplasmatici nei tessuti estrogeno-sensibili.

Il medrossiprogesterone acetato (MPA) è il 17alfa-idrossi-6-metilprogesterone derivato del progesterone naturale. Il MPA agisce sull'endometrio per convertire la fase proliferativa in fase secretoria, mediante legame con i recettori progestinico-sensibili.

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

#### Informazioni fornite dagli studi clinici

- Sollievo dei sintomi da carenza estrogenica e profilo di sanguinamento:

Sollievo dai sintomi menopausali è stato ottenuto durante le prime settimane di trattamento. Un regolare sanguinamento da sospensione si è verificato nel 86% delle donne, con una durata media di 5 giorni. Il sanguinamento da sospensione iniziava solitamente 2-3 giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa contenente la combinazione di 2 mg di estradiolo valerato + 10 mg di medrossiprogesterone acetato.

Sanguinamento da rottura e/o spotting è comparso nel 24% circa delle donne durante i primi 3 mesi di terapia e nel 34% circa durante i mesi 10-12 di terapia. Amenorrea (assenza di sanguinamento o spotting) si è avuta nel 10% circa dei cicli durante il primo anno di trattamento.

#### **Informazioni sui lipidi sierici**

Considerato che non è stato dimostrato alcun beneficio della TOS nella prevenzione primaria e secondaria della arteriopatia coronarica, non è conosciuta la rilevanza clinica delle variazioni dei lipidi sierici e la sua importanza ai fini della sicurezza del prodotto è pertanto dubbia.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'estradiolo è ben assorbito dopo somministrazione orale. Negli studi di farmacocinetica con Filena, la concentrazione massima plasmatica di estradiolo è stata raggiunta in  $6.7 \pm 2.9$  ore ( $t_{max}$ ). Dopo la dose di 2 mg (studi a dose multipla) la  $C_{max}$  è stata di circa  $234 \pm 99$  pmol/l, la  $C_{media}$   $180 \pm 81$  pmol/l e la  $C_{min}$  di circa  $135 \pm 75$  pmol/l. Tutti i risultati sono espressi come media  $\pm$  DS.

Nell'organismo, l'estradiolo si lega alla globulina legante l'ormone sessuale e all'albumina. L'estradiolo libero viene metabolizzato nel fegato e parzialmente convertito in estrogeni meno attivi, quali l'estrone. La concentrazione massima plasmatica dell'estrone è raggiunta in  $5.9 \pm 1.9$  ore dopo la somministrazione ( $t_{max}$ ). La  $C_{max}$  dell'estrone è stata di circa  $1660 \pm 871$  pmol/l, la  $C_{min}$   $819 \pm 519$  pmol/l e la  $C_{media}$   $1120 \pm 674$  pmol/l. Tutti i risultati sono espressi come media  $\pm$  DS. L'estrone è soggetto a circolazione enteroepatica. La maggior parte degli estrogeni sono escreti con le urine come glucurono- o sulfo-coniugati.

Il MPA è assorbito dal tratto gastroenterico e passa rapidamente dal circolo ai tessuti extravascolari. Dopo l'assunzione di una compressa combinata di Filena, la concentrazione plasmatica massima di MPA è raggiunta entro  $2.9 \pm 1.8$  ore ( $t_{max}$ ). Dopo la dose di 10 mg, la  $C_{max}$  è stata di circa  $720 \pm 285$  pg/ml, la  $C_{min}$  di circa  $212 \pm 82$  pg/ml e la  $C_{media}$  circa  $311 \pm 117$  pg/ml. Tutti i risultati sono espressi come media  $\pm$  DS.

L'emivita di eliminazione è di 50-60 ore. Il metabolismo del MPA è scarsamente caratterizzato.

Il MPA viene metabolizzato nel fegato ed escreto, dopo coniugazione con acido glucuronico, nelle urine e nella bile e soprattutto nelle feci.

Non ci sono dati sull'attività farmacologica dei metaboliti del MPA.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva non rivelano rischi particolari per l'uomo, oltre a quelli già descritti nelle altre sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni compressa **bianca** contiene, come eccipienti, **lattosio**, amido di mais, gelatina, acqua depurata, talco, magnesio stearato.

Ogni compressa **celeste** contiene, come eccipienti, **lattosio**, amido di mais, gelatina, acqua depurata, talco, magnesio stearato, indigotina (E 132) e polivinilpirrolidone (K 25).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

Blister in PVC/PVDC/Alluminio.

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

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

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

Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finlandia

### **Concessionario per la vendita:**

Orion Pharma S.r.l. - Milano

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

028758011 FILENA compresse blister PVC250/PVDC80/Al 21 compresse

028758023 FILENA compresse 3 blister PVC250/PVDC80/Al 21 compresse

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

Data della prima autorizzazione: 28 Maggio 1996

Data del rinnovo più recente: 28 Maggio 2011

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