

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paudien 1 mg/2 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1 mg di estradiolo valerato (che corrisponde a 0,76 mg di estradiolo) e 2 mg di dienogest.

Eccipiente con effetti noti: 65,36 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Rossa, Compressa rotonda, 6 mm di diametro

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) per i sintomi da carenza estrogenica in donne in postmenopausa ad almeno 1 anno dalle ultime mestruazioni.

L'esperienza nel trattamento di donne di età superiore a 65 anni è limitata.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

*Come iniziare l'assunzione di Paudien*

Le donne non sottoposte a terapia ormonale sostitutiva (TOS), o quelle che passano da una terapia continua con altro prodotto combinato, possono iniziare il trattamento in qualsiasi momento.

Le donne che passano da un regime TOS sequenziale continuo devono iniziare il giorno dopo il completamento del regime precedente.

Le donne che cambiano da un regime di terapia ormonale sostitutiva ciclica devono iniziare il giorno dopo il periodo di non somministrazione.

Il prodotto è una TOS combinata continua. Deve essere assunta una compressa tutti i giorni.

L'estrogeno ed il progestinico sono somministrati ogni giorno senza interruzione.

Per iniziare e continuare il trattamento dei sintomi post-menopausa, deve essere usata la dose minima efficace per il minor tempo (vedere anche paragrafo 4.4).

##### Metodo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite intere con un po' di liquido. Le compresse devono essere assunte preferibilmente alla stessa ora ogni giorno.

Se si dimentica di prendere una compressa, questa deve essere presa il più presto possibile. Nel caso in cui siano trascorse più di 24 ore, non è più necessario assumere un'altra compressa. Se si dimenticano varie compresse, potrebbe verificarsi il sanguinamento (mestruazione).

## Popolazioni speciali

### *Popolazione pediatrica*

Paudien non è indicato nella popolazione pediatrica.

### *Anziani*

Non sono disponibili dati che suggeriscano che sia necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani. Per le donne di età superiore ai 65 anni, vedere il paragrafo 4.4.

### *Compromissione epatica*

Non sono stati condotti studi con Paudien in pazienti con compromissione epatica. Paudien è controindicato nelle donne con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

### *Compromissione renale*

Non sono stati condotti studi con Paudien in pazienti con compromissione renale. I dati disponibili non suggeriscono che sia necessario un aggiustamento della dose in questa popolazione di pazienti.

## **4.3 Controindicazioni**

- Carcinoma mammario pregresso o sospetto;
- Noti o sospetti tumori maligni estrogeno-dipendenti (ad esempio cancro endometriale);
- Sanguinamento genitale non diagnosticato;
- Iperplasia endometriale non trattata;
- Tromboembolia venosa precedente o in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- Stati trombofilici accertati (ad es. carenza di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4);
- Tromboembolia arteriosa in atto o recente (ad es. angina, infarto del miocardio);
- Epatopatia acuta o anamnesi di malattia epatica fino a quando i valori dei test della funzionalità epatica non siano ritornati nella norma;
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Porfiria.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso**

Per il trattamento dei sintomi della postmenopausa, la TOS deve essere iniziata solo per i sintomi che compromettono la qualità della vita. In ogni caso è opportuno eseguire almeno una volta all'anno un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici del trattamento, e la TOS deve essere continuata solo fino a quando il beneficio ottenuto sia superiore al rischio.

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

### Esame medico / follow-up

Prima di iniziare o riprendere una TOS, è necessario raccogliere un'anamnesi personale e familiare completa. L'esame fisico (comprensivo di un esame della pelvi e del seno) deve essere eseguito tenendo presenti le controindicazioni e le avvertenze per l'uso del prodotto.

Durante il trattamento, si raccomanda l'esecuzione di controlli medici periodici di natura e frequenza adattate alla singola paziente. Le donne devono essere istruite su quali modifiche riscontrate a livello mammario debbano essere riferite al medico o al personale infermieristico (vedere "Cancro della mammella" di seguito). Indagini cliniche, compreso il ricorso ad appropriati

strumenti diagnostici per immagini, come la mammografia, devono essere eseguite in linea con i protocolli clinici correntemente accettati e le necessità cliniche del singolo caso.

### Condizioni che richiedono particolare attenzione

La paziente deve essere strettamente controllata se una qualsiasi delle sotto elencate condizioni è presente oppure si è verificata in passato e/o si è aggravata durante una gravidanza o una precedente terapia ormonale. È necessario tenere presente che tali condizioni possono ripresentarsi o aggravarsi durante la terapia con Paudien, in particolare:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosi.
- Fattori di rischio per disturbi tromboembolici (vedere di seguito).
  - Fattori di rischio per tumori estrogeno dipendenti, ad es. predisposizione ereditaria (parenti di 1° grado con carcinoma mammario).
  - Ipertensione.
  - Epatopatie (es. adenoma epatico).
  - Diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare.
  - Colelitiasi.
  - Emicrania o cefalea (grave).
  - Lupus eritematoso sistemico.
  - Storia di iperplasia endometriale (vedere di seguito).
  - Epilessia.
  - Asma.
  - Otosclerosi.

### Casi che richiedono l'immediata interruzione della terapia

La terapia deve essere interrotta in presenza di controindicazioni e nelle seguenti situazioni:

- Ittero o deterioramento della funzione epatica.
- Aumento significativo della pressione arteriosa.
- Cefalea di tipo emicranico di nuova insorgenza.
- Gravidanza.

### Iperplasia e carcinoma endometriale

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

Nelle donne non isterectomizzate, l'aggiunta di un progestinico ciclicamente per almeno 12 giorni per mese/ciclo di 28 giorni o la terapia continua con estroprogestinici previene l'incremento del rischio associato alla TOS con soli estrogeni.

Emorragia da sfaldamento e piccole perdite ematiche intermestruali (spotting) possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se tali episodi compaiono dopo qualche tempo dall'inizio della terapia, o continuano dopo l'interruzione del trattamento, devono esserne ricercate le cause, eventualmente anche mediante biopsia endometriale, per escludere un tumore maligno dell'endometrio.

### Cancro della mammella

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

#### *Terapia combinata estrogeno-progestinica*

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

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

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

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

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

#### Cancro dell'ovaio

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

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

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

#### Tromboembolismo venoso

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

Pazienti con stati trombofilici accertati presentano un maggior rischio di TEV e la TOS può aumentare questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).

I fattori di rischio generalmente riconosciuti per il TEV includono, l'uso di estrogeni, l'età avanzata, interventi chirurgici maggiori, l'immobilizzazione prolungata, l'obesità ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ), la gravidanza/periodo postpartum, il lupus eritematoso sistemico (LES) e il cancro. Non c'è consenso sul possibile ruolo delle vene varicose nel TEV.

Come in tutti i pazienti operati, si deve porre una scrupolosa attenzione alle misure profilattiche per prevenire gli episodi di TEV post-operatorio. Quando si prevede un'immobilizzazione prolungata a seguito di interventi di chirurgia elettiva, si deve prendere in considerazione la temporanea

interruzione della TOS, se possibile dalle 4 alle 6 settimane prima dell'intervento. La TOS non deve essere ripresa fino a completa mobilitazione della donna.

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

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

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

### Malattia coronarica (CAD)

Non ci sono prove di studi randomizzati controllati di protezione contro l'infarto miocardico in donne con o senza coronaropatia che hanno ricevuto TOS estro/progestinica o TOS a base di soli estrogeni.

#### *Terapia estrogeno-progestinica combinata*

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

#### *Terapia solo estrogenica*

I dati randomizzati controllati non hanno riscontrato un aumento del rischio di CAD in donne isterectomizzate che usano la terapia con solo estrogeno.

### Ictus ischemico

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

### Altre condizioni

Gli estrogeni possono provocare ritenzione idrica, quindi le pazienti con disfunzioni cardiache o renali devono essere attentamente monitorate. Le pazienti con insufficienza renale terminale devono essere attentamente osservate, in quanto si prevede che il livello di principi attivi circolanti di Paudien sia aumentato.

Le donne affette da ipertrigliceridemia preesistente devono essere seguite attentamente durante la terapia estrogenica o la terapia ormonale sostitutiva poiché, in presenza di tale affezione ed in concomitanza di terapia estrogenica, sono stati segnalati rari casi di notevoli aumenti dei trigliceridi plasmatici con conseguente pancreatite.

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

Gli estrogeni inducono un aumento della globulina legante la tiroxina (TBG), con conseguente aumento dell'ormone tiroideo circolante totale, calcolato sulla base dello iodio legato alle proteine (PBI), dei livelli di T4 (determinati mediante colonna o saggio radioimmunologico) o dei livelli di T3 (determinati mediante saggio radioimmunologico). L'adsorbimento su resina della T3 è diminuito, come conseguenza dell'aumento della TBG. Le concentrazioni di T4 e di T3 libere rimangono inalterate. È possibile un aumento nel siero di altre proteine leganti, come ad es. la globulina legante i corticosteroidi (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), con conseguente aumento, rispettivamente, dei corticosteroidi e degli steroidi sessuali circolanti. Le concentrazioni di ormoni liberi o biologicamente attivi rimangono inalterate. Anche altre proteine plasmatiche possono subire un aumento (angiotensinogeno/substrato di renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

La TOS non migliora la funzione cognitiva. Ci sono prove di un aumentato rischio di probabile demenza nelle donne che iniziano a utilizzare una terapia di associazione o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni di età.

#### ALT elevate

Durante gli studi clinici con pazienti trattati per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con il regime di combinazione ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con e senza dasabuvir, aumenti di ALT superiori a 5 volte il limite superiore alla norma (ULN) erano significativamente più frequenti nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i COC. Inoltre, anche nelle pazienti trattate con glecaprevir/pibrentasvir, sono stati osservati aumenti di ALT in donne che usavano farmaci contenenti etinilestradiolo come i COC. Le donne che usavano medicinali contenenti estrogeni diversi dall'etinilestradiolo, come l'estradiolo, avevano un tasso di aumento delle ALT simile a quelle che non ricevevano estrogeni; tuttavia, a causa del numero limitato di donne che assumono questi altri estrogeni, è necessaria cautela per la co-somministrazione con il regime farmacologico combinato ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir e anche il regime glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.5).

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. Le pazienti affette 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

Nota: le informazioni di prescrizione di farmaci concomitanti devono essere consultate per identificare potenziali interazioni.

##### Effetti di altri medicinali su Paudien

*Sostanze che aumentano la clearance degli ormoni sessuali (diminuita efficacia per induzione enzimatica)*

Il metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può essere aumentato dall'uso contemporaneo di sostanze di cui sia nota l'azione d'induzione degli enzimi del metabolismo dei farmaci, in modo specifico gli enzimi del citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (es. barbiturici, fenitoina, primidone, carbamazepina), gli antifettivi (es. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) e possibilmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina e topiramato.

Il ritonavir e il nelfinavir, sebbene siano noti per essere dei potenti inibitori, se usati contemporaneamente agli ormoni steroidei esplicano, al contrario, proprietà di induzione.

Le preparazioni erboristiche a base di Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono indurre il metabolismo degli estrogeni e dei progestinici.

Dal punto di vista clinico, l'aumento del metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può provocare una diminuzione del loro effetto e cambiamenti del profilo di sanguinamento uterino.

L'induzione enzimatica può essere già osservata dopo alcuni giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima è generalmente osservata entro poche settimane. Dopo la cessazione della terapia, l'induzione enzimatica può permanere per circa 4 settimane.

#### *Sostanze con effetti variabili sulla clearance degli ormoni sessuali*

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

Pertanto, le informazioni sulla prescrizione dei farmaci HIV / HCV concomitanti devono essere consultate per identificare potenziali interazioni e eventuali raccomandazioni correlate.

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

Gli inibitori forti e moderati del CYP3A4 come antifungini azolici (per esempio fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo), verapamil, antibiotici macrolidi (per esempio claritromicina, eritromicina), diltiazem e succo di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o dienogest o entrambi.

#### Altre forme di interazione

##### *Interazioni farmacodinamiche*

Durante gli studi clinici con il regime farmacologico di combinazione HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con e senza dasabuvir, aumenti di ALT superiori a 5 volte il limite superiore alla norma (ULN) erano significativamente più frequenti nelle donne che usavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i COC. Le donne che usavano medicinali contenenti estrogeni diversi dall'etinilestradiolo, come l'estradiolo, avevano un tasso di aumento delle ALT simile a quelle che non ricevevano estrogeni; tuttavia, a causa del numero limitato di donne che assumono questi altri estrogeni, è necessaria cautela per la co-somministrazione con il regime farmacologico di combinazione ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir e anche il regime con glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.4).

##### *Test di laboratorio*

L'uso di steroidi sessuali può influenzare i risultati di alcuni test di laboratorio, compresi i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici delle proteine (carrier), ad es. globulina legante di corticosteroidi e frazioni di lipidi / lipoproteine, parametri del metabolismo dei carboidrati e parametri di coagulazione e fibrinolisi. I cambiamenti generalmente rimangono entro il normale intervallo di laboratorio (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4.4).

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

### Gravidanza

Paudien non è indicato durante la gravidanza. Nel caso si instauri una gravidanza durante l'uso di Paudien, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

Non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte al dienogest.

Gli studi sugli animali non hanno mostrato tossicità riproduttiva che potrebbe essere correlata agli effetti progestinici di dienogest (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto.

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici condotti fino a oggi sull'esposizione accidentale del feto ad associazioni di estrogeni e altri progestinici non hanno evidenziato effetti teratogeni o tossici per il feto.

#### Allattamento

Paudien non è indicato durante l'allattamento.

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

Non sono stati condotti studi relativamente all'influenza che può avere sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Nessun effetto sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari è stato osservato nelle utilizzatrici di Paudien.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La tabella seguente riporta le frequenze degli effetti indesiderati di Paudien. Queste frequenze sono basate sulle frequenze degli eventi avversi che sono stati registrati in 4 studi clinici di fase III (n = 538 donne) e considerati almeno correlati al trattamento con Paudien.

<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>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	-	Aumento di peso
Disturbi psichiatrici	-	Depressione Anoressia nervosa Aggressività Insonnia Sonnolenza Nervosismo Anorgasmia Diminuzione della libido
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emicrania Capogiro Parestesia Ipercinesia
Patologie vascolari	-	Trombosi venosa (dolore alle gambe) Tromboflebiti Ipertensione Epistassi
Patologie gastrointestinali	Nausea	Dolore addominale Diarrea Vomito Costipazione Flatulenza



		Secchezza della bocca
Patologie epatobiliari	-	Coliche biliari
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	-	Psoriasi Acne Prurito Sudorazione Secchezza della cute
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	-	Mialgia Crampi alle gambe
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sanguinamento uterino/vaginale compreso spotting (le irregolarità di sanguinamento tendono a diminuire durante il trattamento continuo) Dolore al seno Vampate di calore	Disturbi endometriali Candidosi vaginale Dismenorrea Prurito genitale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, Edema / Edema generalizzato / Edema al viso

#### Rischio di cancro della mammella

- Nelle donne che assumano una terapia estro/progestinica per più di 5 anni è segnalato un incremento di 2 volte del rischio di avere un carcinoma mammario diagnosticato.
- L'aumento di rischio in donne sottoposte ad una terapia a base di solo estrogeno è inferiore a quello osservato in donne che utilizzano combinazioni di estro-progestinici.
- Il livello di rischio dipende dalla durata d'uso (vedere paragrafo 4.4).
- Le stime del rischio assoluto sulla base dei risultati della più ampia sperimentazione randomizzata controllata con placebo (studio WHI) e della più ampia metanalisi di studi epidemiologici prospettici sono presentati di seguito.

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

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

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

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

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

Età all'inizio della TOS (anni)	Incidenza su 1000 non utilizzatrici di TOS in un periodo di 10 anni (50-59 anni di età) *	Rapporto di rischio	Casi aggiuntivi su 1000 utilizzatrici di TOS dopo 10 anni
<b>TOS a base di solo estrogeno</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Estro-progestinici combinati</b>			
50	26,6	1,8	20,8
* Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m <sup>2</sup> )			
Nota: Poiché l'incidenza attesa del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.			

### **Studi US WHI – Rischio aggiuntivo di carcinoma mammario dopo 5 anni di utilizzo**

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel gruppo placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo & 95%IC	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%IC)
<b>CEE a base di soli estrogeni</b>			
50 - 79	21	0.8 (0.7 - 1.0)	-4 (-6 - 0)*
<b>CEE + MPA associazioni estro-progestiniche†</b>			
50 - 79	17	1.2 (1.0 - 1.5)	+4 (0 - 9)
* Studio WHI in donne senza utero, che non hanno mostrato incremento del rischio di carcinoma mammario.			
† Quando l'analisi veniva ristretta alle donne che non avevano fatto uso di TOS prima dello studio non si rilevava incremento del rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio era più elevato che nelle non utilizzatrici.			

### Rischio di carcinoma dell'endometrio

#### *Donne in postmenopausa con l'utero*

Il rischio di carcinoma endometriale è pari a circa 5 casi su 1000 donne con l'utero che non usano TOS.

Nelle donne con l'utero, l'uso di TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato, poiché aumenta il rischio di carcinoma endometriale (vedere paragrafo 4.4).

In funzione della durata d'uso e della dose di estrogeni, l'incremento del rischio di carcinoma endometriale negli studi epidemiologici varia fra 5 e 55 casi aggiuntivi per 1000 donne fra i 50 ed i 65 anni.

L'aggiunta di un progestinico alla terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire questo aumento di rischio. Nel Million Women Study, l'uso di TOS estrogeno/progestinico (sequenziale o combinata) non ha aumentato il rischio di carcinoma endometriale (RR 1,0 (0,8-1,2)).

#### Rischio di cancro dell'ovaio

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

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

#### Rischio di tromboembolismo venoso

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

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

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel gruppo placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo & 95%IC	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%IC)
<b>TOS orale a base di soli estrogeni*</b>			
50 - 59	7	1.2 (0.6 - 2.4)	1 (-3 - 10)
<b>Associazioni estrogeno-progestiniche orali</b>			
50 - 59	4	2.3 (1.2 - 4.3)	5 (1 - 13)

\* Studio in donne senza utero

#### Rischio di coronaropatia

Il rischio di coronaropatia è leggermente aumentato nelle utilizzatrici di TOS estrogeno/progestiniche di età superiore ai 60 anni (vedere paragrafo 4.4).

#### Rischio di ictus ischemico

L'uso di terapie a base di soli estrogeni o estrogeno-progestiniche è associato a un incremento del rischio relativo di ictus ischemico che può arrivare a 1,5. Il rischio di ictus emorragico non aumenta durante l'uso della TOS.

Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata d'uso, tuttavia, poiché il rischio di base è fortemente dipendente dall'età, il rischio complessivo di ictus nelle donne che usano la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.4).

## Studi US WHI combinati – Rischio aggiuntivo di ictus ischemico dopo 5 anni di utilizzo

Fascia di età (anni)	Incidenza per 1000 donne nel gruppo placebo nell'arco di 5 anni	Rischio relativo & 95%IC	Casi aggiuntivi per 1000 utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni (95%IC)
50 - 59	8	1.3 (1.1 - 1.6)	3 (1 - 5)

\* Non è stata fatta distinzione fra ictus ischemico ed emorragico.

Altre reazioni avverse sono state riportate in associazione al trattamento estrogeno / progestinico:

- Colecistopatia.
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare.
- Probabile demenza dopo i 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 9 Sovradosaggio

Studi di tossicità acuta hanno indicato che, anche in caso di assunzione involontaria di un multiplo della dose terapeutica, non si prevede alcun rischio di tossicità acuta. Il sovradosaggio può causare nausea e vomito e può verificarsi un sanguinamento vaginale. Non esiste un antidoto specifico.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria terapeutica:

Associazioni fisse estro-progestiniche

Codice ATC: G03FA15

#### Estradiolo valerato

Il principio attivo di sintesi, 17 $\beta$ -estradiolo, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Esso sostituisce la perdita di produzione di estrogeni nelle donne in menopausa e allevia i sintomi della menopausa.

#### Dienogest

Il principio attivo è un derivato del nortestosterone con un'affinità da 10 a 30 volte inferiore *in vitro* rispetto al recettore del progesterone paragonato ad altri progestinici sintetici. I dati sugli animali hanno mostrato un forte effetto progestinico *in vivo*. Dienogest non ha attività androgena significativa, mineralcorticoide o glucocorticoide *in vivo*.

Dato che gli estrogeni promuovono la crescita dell'endometrio, gli estrogeni non controbilanciati aumentano il rischio di iperplasia endometriale e di cancro. L'aggiunta di un progestinico riduce

notevolmente il rischio estrogenico-indotto di iperplasia endometriale in donne non isterectomizzate.

### Informazioni sugli studi clinici

Attenuazione della sintomatologia da deficit di estrogeni e profili di sanguinamento.

- L'attenuazione della sintomatologia menopausale è stata ottenuta durante le prime settimane di trattamento.

- L'amenorrea è stata osservata nell'89% delle donne durante i mesi 10-12 del trattamento.

Il sanguinamento e / o piccole perdite intermestruali si sono manifestati nel 27,1% delle donne durante i primi tre mesi di trattamento e nell'11% nei mesi 10-12 di trattamento.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Estradiolo valerato*

#### Assorbimento

Dopo somministrazione orale l'estradiolo valerato è completamente assorbito. La scomposizione ad estradiolo e acido valerico avviene durante l'assorbimento dalla mucosa intestinale o durante il primo passaggio epatico. Al picco sierico la concentrazione di estradiolo di 21 pg/ml è raggiunta a circa 6 ore dopo la singola somministrazione di Paudien.

#### Distribuzione

L'estradiolo si lega in maniera aspecifica all'albumina sierica e in modo specifico alle globuline leganti gli ormoni sessuali (SHBG). Soltanto un'aliquota pari circa all'1-2% dell'estradiolo circolante è presente sotto forma di steroide libero, il 40-45% è legato alle SHBG. Il volume apparente di distribuzione dell'estradiolo dopo una singola somministrazione endovenosa è di circa 1 l/kg.

#### Biotrasformazione

La scissione a estradiolo e acido valerico produce l'estradiolo naturale e i suoi metaboliti estrone e estriolo. L'acido valerico subisce una metabolizzazione molto veloce. Dopo somministrazione orale, il 3-6% della dose è direttamente biodisponibile come estradiolo.

#### Eliminazione

L'emivita plasmatica dell'estradiolo in circolo è di circa 90 minuti. Dopo la somministrazione orale, tuttavia, la situazione è diversa. A causa del grande pool circolante di estrogeni solfati e glucuronidi, nonché del ricircolo enteroepatico, l'emivita terminale di estradiolo dopo somministrazione orale rappresenta un parametro composito che dipende da tutti questi processi e si trova nell'intervallo di circa 13-20 h.

I suoi metaboliti sono per lo più escreti con l'urina e circa il 10% viene escreto con le feci.

#### Condizioni allo stato stazionario

Dopo l'assunzione quotidiana, i livelli sierici del farmaco aumentano di circa 2,2 volte per raggiungere condizioni di stato stazionario dopo 4-7 giorni di trattamento.

Le concentrazioni sieriche di estradiolo minima, massima e media a livello stazionario sono rispettivamente 21 pg/ml, 43 pg/ml e 33 pg/ml. La farmacocinetica dell'estradiolo è influenzata dai livelli di SHBG.

### *Dienogest*

#### Assorbimento

Dienogest somministrato per via orale è rapidamente e quasi completamente assorbito. La concentrazione di picco sierico di 49 ng/ml è raggiunta a circa 1,5 ore dopo la singola somministrazione di Paudien. La biodisponibilità è di circa il 91%. La farmacocinetica del dienogest è proporzionale alla dose entro l'intervallo di dosaggio da 1 a 8 mg.

#### Distribuzione

Dienogest è legato all'albumina sierica e non si lega alle globuline leganti gli ormoni sessuali (SHBG) o alla globulina legante corticosteroidi (CBG). Il 10% della concentrazione totale di farmaco sierico è presente come steroide libero, il 90% non è specificamente legato all'albumina. Il volume apparente di distribuzione ( $V_D/F$ ) di dienogest è di 51 l nelle donne in postmenopausa.

#### Biotrasformazione

Il dienogest è quasi completamente metabolizzato dalle vie conosciute del metabolismo degli steroidi (idrossilazione, coniugazione), principalmente dal CYP3A4. I metaboliti farmacologicamente inattivi vengono escreti rapidamente con conseguente dienogest come la frazione principale nel plasma che rappresenta circa il 50% dei composti circolanti derivati dal dienogest. La clearance totale dopo somministrazione endovenosa di  $^3\text{H}$ -dienogest è stata calcolata come 5,1 l/h.

#### Eliminazione

L'emivita plasmatica di eliminazione del DNG è di 10,5 ore in donne in postmenopausa dopo somministrazione di Paudien. Dienogest viene escreti in forma di metaboliti che vengono escreti in rapporto urinario / fecale di circa 3: 1 dopo somministrazione orale di 0,1 mg/kg.

L'emivita dell'escrezione dei metaboliti urinari è di 14 ore. Dopo somministrazione orale circa l'86% della dose somministrata viene eliminata entro 6 giorni, la maggior parte di questa quantità viene escreta entro le prime 24 h, principalmente con l'urina.

#### Condizioni allo stato stazionario

A seguito di un dosaggio giornaliero, i livelli di siero del farmaco aumentano di circa 1,3 volte per raggiungere condizioni di stato stazionario dopo 3-4 giorni di trattamento. La farmacocinetica di dienogest dopo la ripetuta somministrazione di Paudien può essere predetta dalla farmacocinetica a dose singola. Le concentrazioni di DNG sieriche, minima, massima e media, allo stato stazionario sono rispettivamente approssimativamente 10 ng/ml, 63 ng/ml e 25 ng/ml.

La farmacocinetica del dienogest non è influenzata dai livelli di SHBG.

Non sono disponibili informazioni farmacocinetiche su Paudien nei pazienti con insufficienza renale o epatica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### *Estradiolo*

Il profilo di tossicità dell'estradiolo è ben noto. Non ci sono dati preclinici di rilievo per il prescrittore oltre a quelli già inclusi in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

#### *Dienogest*

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva e sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Ferro ossido  
Lattosio monoidrato  
Magnesio stearato  
Amido di mais  
Povidone  
Silice colloidale anidra

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

## **6.3 Periodo di validità**

24 mesi

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

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

Blister in PVC / PVDC (trasparente)/foglio di alluminio (confezione calendario)

Confezioni: 28 compresse, 3 × 28 e 6 x 28 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare

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

Farmitalia Industria Chimico Farmaceutica S.r.l.  
Viale A. De Gasperi 165/B  
95127 Catania (CT)  
Italia

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

045411016 - "1 mg/2mg compresse" 28 compresse in blister pvc/pvdc/al con calendario

045411028 - "1 mg/2mg compresse" 28 x 3 compresse in blister pvc/pvdc/al con calendario

045411030 - "1 mg/2mg compresse" 28 x 6 compresse in blister pvc/pvdc/al con calendario

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

Gennaio 2018

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