# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
NAEMIS 3,75 mg/1,5 mg + 1,5 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
**Compressa rosa:**
Ogni compressa rosa contiene 1,5 mg di estradiolo (pari a 1,55 mg di estradiolo emiidrato).

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato (135,745 mg) e rosso cocciniglia A (E124), lacca di alluminio.

**Compressa bianca:**
Ogni compressa bianca contiene 3,75 mg di nomegestrolo acetato e 1,5 mg di estradiolo (pari a 1,55 mg di estradiolo emiidrato).

Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato (130,175 mg).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA
Compressa.
Compressa rotonda di colore rosa e compressa rotonda di colore bianco.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche
Terapia ormonale sostitutiva (TOS) per il trattamento dei sintomi da carenza di estrogeni nelle donne che non hanno il ciclo mestruale da almeno 6 mesi.
L'uso di nomegestrolo acetato in combinazione con estradiolo nelle seguenti indicazioni è limitato alle situazioni in cui altri interventi sono considerati inappropriati.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione
Posologia
NAEMIS è un'associazione ciclica di estrogeno e progestinico.

Una compressa al giorno da prendere per 24 giorni consecutivi nel seguente ordine:
- dal giorno 1 al giorno 10, una compressa rosa (estradiolo);
- dal giorno 11 al giorno 24, una compressa bianca (estradiolo associato a nomegestrolo acetato).

Dopo un periodo di sospensione di 4 giorni, riprendere l'assunzione del farmaco secondo lo schema precedente, anche se l'emorragia da sospensione è ancora in atto.
In donne che non sono mai state sottoposte a terapia ormonale sostitutiva o che sono passate da un trattamento con TOS combinata continua, NAEMIS può essere iniziato in qualunque giorno del ciclo.
Tuttavia, se la paziente sta abitualmente utilizzando una TOS sequenziale, si deve completare il trattamento in corso prima di iniziare quello con NAEMIS.
Qualora la paziente dimentichi di assumere una compressa, il trattamento deve essere continuato come prescritto (non devono essere assunte due compresse per controbilanciare la



Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

singola dose dimenticata). Dimenticare di assumere una compressa può aumentare la probabilità di sanguinamenti intercorrenti o di spotting.
Per iniziare e continuare il trattamento dei sintomi postmenopausali deve essere usata la più bassa dose efficace per la durata più breve (vedere anche paragrafo 4.4).
Il trattamento deve essere limitato alla più bassa dose efficace e alla durata più breve.

Modo di somministrazione
Uso orale.

## 4.3 Controindicazioni

- Cancro del seno accertato, pregresso o sospetto
- Neoplasie maligne estrogeno dipendenti accertate o sospette (ad es. cancro dell'endometrio)
- Emorragie genitali non diagnosticate
- Iperplasia endometriale non trattata
- Tromboembolia venosa pregressa o in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Disturbi trombofilici accertati (ad es. carenza di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4)
- Malattia tromboembolica arteriosa in atto o recente (ad es. angina, infarto miocardico)
- Grave patologia epatica o epatopatie in anamnesi, fino a quando la funzionalità epatica non sono rientrati nella norma
- Ipersensibilità nota ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencato al paragrafo 6.1
- Porfiria
- Meningioma o storia di meningioma.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali, la TOS deve essere iniziata solo in presenza di sintomi che influenzano negativamente la qualità della vita. In tutti i casi deve essere effettuata almeno annualmente un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici e la TOS deve essere protratta solo fino a quando i benefici superino i rischi.
L'evidenza riguardante i rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa prematura è limitata. Tuttavia, dato il basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il bilancio tra benefici e rischi per queste donne può essere più favorevole rispetto a quello nelle donne più anziane.

**Esame clinico e controlli medici**
Prima di iniziare o riprendere una terapia ormonale sostitutiva si deve effettuare una completa anamnesi personale e familiare della paziente. L'esame obiettivo (compreso quello della pelvi e del seno) deve essere condotto tenendo presente la storia clinica, le controindicazioni e le precauzioni d'impiego. Durante il trattamento, si raccomanda di effettuare controlli periodici la cui natura e frequenza vanno stabilite in funzione di ciascuna paziente.
Le donne devono essere informate su quali cambiamenti a livello mammario devono essere segnalati al proprio medico curante o all' infermiere (vedere "Cancro al seno" di seguito).
Gli esami, compresi quelli diagnostici per immagini come ad es. la mammografia, devono essere condotti in conformità alle attuali prassi di screening accettate, modificate in base alle necessità cliniche individuali.

**Condizioni che richiedono uno stretto controllo medico**



Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Se una delle seguenti condizioni è presente, si è presentata in passato e/o si è aggravata durante una gravidanza o un trattamento ormonale precedente, la paziente deve essere sottoposta a stretto controllo medico. Si deve tenere conto che le patologie elencate qui di seguito possono ripresentarsi o peggiorare durante la terapia con NAEMIS. In particolare:

- Leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi;
- Fattori di rischio per disturbi tromboembolici (si veda di seguito);
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti (ad es. parenti di primo grado con carcinoma mammario);
- Ipertensione;
- Alterazioni epatiche (es. adenoma epatico);
- Diabete mellito con o senza interessamento vascolare;
- Colelitiasi;
- Emicrania o (grave) cefalea;
- Lupus eritematoso sistemico;
- Storia d'iperplasia endometriale (si veda di seguito);
- Epilessia;
- Asma;
- Otosclerosi.

**Ragioni per una sospensione immediata della terapia**

La terapia deve essere interrotta immediatamente qualora si manifestino controindicazioni o si verifichino le seguenti condizioni:

- Ittero o alterazione della funzionalità epatica;
- Aumento significativo della pressione arteriosa;
- Nuovo attacco di cefalea tipo emicrania;
- Gravidanza.

**Iperplasia endometriale e carcinoma**

- Nelle donne con utero intatto, il rischio d'iperplasia e di carcinoma endometriale è aumentato quando gli estrogeni vengono somministrati da soli per periodi prolungati. L'aumento segnalato del rischio di carcinoma endometriale tra le pazienti trattate con soli estrogeni è da 2 a 12 volte superiore a confronto con le pazienti che non ne fanno uso, a seconda della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Dopo l'interruzione del trattamento, il rischio può rimanere elevato per almeno 10 anni.
- L'aggiunta di un progestinico ciclicamente per almeno 12 giorni per mese/28 giorni per ciclo o la terapia continua combinata estroprogestinica nelle donne non isterectomizzate previene il rischio in eccesso associato alla TOS a base di soli estrogeni.
- Durante i primi mesi di trattamento possono comparire sanguinamenti intermestruali e spotting. Qualora questi compaiano dopo qualche tempo dall'inizio della terapia o continuino dopo la sua interruzione si devono ricercarne le ragioni, ricorrendo anche a una biopsia endometriale, per escludere una neoplasia maligna a carico 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 estro-progestinici 0 a base di solo estrogeno, dipendente dalla durata di assunzione della TOS.



Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Terapia a base di soli estrogeni
Lo studio WHI non ha registrato alcun aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne sottoposte a isterectomia che assumono la TOS a base di soli estrogeni. Gli studi osservazionali hanno segnalato principalmente un leggero aumento del rischio di diagnosi di cancro della mammella che è inferiore 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 TOS, specialmente il trattamento combinato estroprogestinico, aumenta la densità delle immagini della mammografia che può interferire negativamente con l'individuazione radiologica del cancro al 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).

**Meningioma**
È stata segnalata l'insorgenza di meningioma (singoli e multipli) in associazione all'uso di nomegestrolo acetato, soprattutto a dosi elevate e in caso di uso per un tempo prolungato (diversi mesi o anni). I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di meningiomi in accordo alla pratica clinica. Se ad un paziente viene diagnosticato un meningioma, qualsiasi trattamento contenente nomegestrolo acetato, deve essere interrotto come misura precauzionale.
Vi sono alcune evidenze che il rischio di meningioma possa diminuire dopo l'interruzione del trattamento di nomegestrolo acetato.

**Tromboembolia venosa**
- La terapia ormonale sostitutiva (TOS) è associata a un rischio aumentato da 1,3 a 3 volte d'insorgenza di tromboembolia venosa (TEV), cioè trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di un evento simile è più probabile nel primo anno di TOS rispetto ai successivi (vedere paragrafo 4.8).
- Le pazienti con stati trombofilici accertati hanno un rischio aumentato di TEV e la TOS può aggiungersi a questo rischio. Pertanto, la TOS è controindicata in queste pazienti (vedere paragrafo 4.3).



Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

- Tra i fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV vanno annoverati: uso di estrogeni, età avanzata, intervento di chirurgia maggiore, immobilità prolungata, obesità (IMC > 30 kg/m$^2$), gravidanza/periodo postpartum, lupus eritematoso sistemico (LES) e cancro. Non esiste unanimità di pareri sul possibile ruolo svolto dalle vene varicose nella TEV.
- Come per tutti i pazienti in fase postoperatoria, devono essere prese in considerazione misure profilattiche per evitare una TEV dopo l'intervento. Se l'intervento di chirurgia elettiva deve essere seguito da un'immobilizzazione prolungata, si raccomanda di interrompere temporaneamente la TOS da 4 a 6 settimane prima. Il trattamento non deve essere ripreso fino a quando la donna non è stata completamente mobilizzata.
- Alle donne senza alcuna storia personale di TEV ma con un parente di primo grado con una storia di trombosi in età giovane, può essere proposto uno screening dopo attenta valutazione in merito alle sue limitazioni (lo screening permette di identificare solo una parte dei difetti trombofilici).
- Qualora venga identificato un difetto trombofilico correlato alla trombosi nei membri familiari o se il difetto è 'grave' (ad es. carenze di antitrombina, proteina S o proteina C o una combinazione di difetti), la TOS è controindicata.
- Le donne già in trattamento con una terapia anticoagulante cronica devono essere sottoposte a un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi correlati all'uso della TOS.
- Qualora si verifichi tromboembolia venosa dopo l'inizio della terapia, si deve sospendere l'assunzione del farmaco. Le pazienti devono essere informate sulla necessità di rivolgersi immediatamente al proprio medico curante in presenza di sintomi che possano far sospettare un evento tromboembolico (es. gonfiore doloroso a una gamba, improvviso dolore al torace, dispnea).

**Malattia coronarica (CAD)**

Da studi controllati randomizzati non vi è evidenza di una protezione contro l'infarto miocardico nelle donne con o senza malattia coronarica in essere che hanno ricevuto una TOS combinata estroprogestinica o a base di soli estrogeni.
Il rischio relativo di malattia coronarica durante l'uso di una TOS combinata estroprogestinica è leggermente aumentato. Poiché il rischio assoluto di malattia coronarica al basale dipende in misura elevata dall'età, il numero di casi supplementari di malattia coronarica dovuta all'uso di estroprogestinici è molto basso nelle donne sane vicine alla menopausa, ma aumenta con l'avanzare dell'età.

**Ictus ischemico**

La terapia combinata estroprogenistica e la terapia a base di soli estrogeni sono associate a un aumento di 1,5 volte del rischio di ictus ischemico. Il rischio relativo non varia con l'età o con il tempo intercorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio di ictus al basale dipende molto dall'età, il rischio generale di ictus nelle donne che usano una TOS aumenta 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



Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

una frequenza di aumenti dell'ALT simile a quella delle donne che non ricevevano alcun estrogeno; tuttavia, a causa del numero limitato di donne che assumevano questi estrogeni di altro tipo, è necessaria prudenza in caso di co-somministrazione con il regime terapeutico di associazione costituito da ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir, nonché con il regime a base di glecaprevir/pibrentasvir. Vedere paragrafo 4.5.

**Altre condizioni:**

- Poiché l'assunzione di estrogeni può comportare una ritenzione di liquidi, si devono tenere sotto attento controllo le pazienti affette da alterata funzionalità renale o cardiaca.
- Le donne con ipertrigliceridemia preesistente devono essere tenute sotto stretto controllo durante la terapia estrogena o ormonale sostitutiva, poiché in questa condizione, durante estrogenoterapia, sono stati riportati rari casi di notevole incremento dei trigliceridi plasmatici che hanno provocato pancreatiti.
- Gli estrogeni aumentano la globulina che lega gli ormoni tiroidei (TBG), il che comporta un aumento dell'ormone tiroideo totale circolante, misurato come iodio legato alla proteina (PBI), dei livelli di T4 (misurati con cromatografia su colonna o dosaggio radioimmunologico) o dei livelli di T3 (misurati con dosaggio radioimmunologico). L'uptake su resina di T3 è ridotto in quanto riflette l'aumento di TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 liberi risultano inalterate. Altre proteine leganti possono essere aumentate nel siero, cioè la globulina che lega i corticosteroidi (CBG), la globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG), con conseguente aumentata concentrazione plasmatica rispettivamente di corticosteroidi e ormoni sessuali. Le concentrazioni dell'ormone libero o biologicamente attivo sono immodificate. Altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (angiotensinogeno/renina substrato, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).
- Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.
- L'uso di una TOS non migliora le funzioni cognitive. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di probabile demenza in donne che iniziano la TOS combinata continua o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni.

***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.

***Rosso di Cocciniglia***

La presenza di rosso cocciniglia (E124) può causare reazioni allergiche.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il metabolismo di estrogeni e progestinici può aumentare con l'assunzione concomitante di sostanze note per indurre enzimi che metabolizzano farmaci, in particolare quelli del citocromo P450, come antiepilettici (ad es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e anti-infettivi (rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

L'assunzione contemporanea di rifampicina riduce del 91% la biodisponibilità del nomegestrolo acetato e aumenta del 28% quella dell'estradiolo.

Il ritonavir e il nelfinavir, benché siano noti come forti inibitori, presentano, al contrario, proprietà d'induzione se usati in concomitanza con ormoni steroidei.

I preparati a base di erbe contenenti erba di San Giovanni (Hypericum perforatum) possono indurre il metabolismo di estrogeni e progestinici.



Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Dal punto di vista clinico, un aumentato metabolismo di estrogeni e progestinici può ridurne l'efficacia e comportare modificazioni dei cicli mestruali.

**Effetto della TOS con estrogeni su altri medicinali**
I contraccettivi ormonali contenenti estrogeni hanno mostrato di ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di lamotrigina quando co-somministrati a causa dell'induzione delle glucuronidazione di lamotrigina. Questo può ridurre il controllo delle crisi convulsive. Sebbene la potenziale interazione tra la terapia ormonale sostitutiva e lamotrigina non sia stata studiata, si prevede che esista un'interazione simile, che può portare a una riduzione del controllo delle crisi convulsive tra le donne che assumono insieme entrambi i medicinali.

**Interazioni farmacodinamiche**
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
NAEMIS non è indicato durante la gravidanza. Qualora si accerti uno stato di gravidanza in corso di terapia con NAEMIS, si deve interrompere subito l'assunzione del medicinale.
Clinicamente, dati su un limitato numero di gravidanze esposte non indicano eventi avversi del nomegestrolo acetato sul feto.
I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici relativi a una accidentale esposizione del feto ad estrogeni o ad associazioni estroprogestiniche non indicano a oggi effetti né teratogeni, né fetotossici.

Allattamento
NAEMIS non è indicato durante l'allattamento.

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

NAEMIS non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli eventi avversi è classificata come segue: molto comune(≥ 1/10), comune (≥ 1/100 to < 1/10), non comune (≥ 1/1000 to < 1/100), raro (≥ 1/10000 to <1/1000), molto raro (< 1/10000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Durante gli studi clinici di fase III e IV, gli effetti indesiderati molto comuni (≥ 10%) riscontrati sono stati mastodinia, spotting e sanguinamenti intercorrenti. Questi effetti si osservano solitamente durante il trattamento ormonale della menopausa.

Le reazioni avverse al farmaco elencate nella tabella che segue sono emerse negli studi clinici di fase III di NAEMIS e compaiono in meno del 10% dei casi:



Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

| Classificazione per sistemi e organi | comuni | non comuni | rari |
|---|---|---|---|
| **Neoplasie benigne, maligne e non specificate** | | | Meningioma |
| **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella** | Dismenorrea, menorragia, disturbi mestruali, leucorrea, peggioramento di fibromi uterini, dolore pelvico | Neoplasie benigne del seno, polipi uterini, endometriosi, candidiasi vaginale, aumento del seno | |
| **Patologie gastrointestinali** | Dolore addominale, gonfiore | Vomito, costipazione, diarrea | |
| **Patologie del sistema nervoso** | Cefalea | Emicrania, capogiri | |
| **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo** | Crampi muscolari, dolore degli arti | Artralgia | |
| **Disturbi psichiatrici** | Nervosismo, depressione | | |
| **Patologie vascolari** | | Trombosi venosa superficiale o profonda, tromboflebite, ipertensione arteriosa | |
| **Patologie sistemiche e sito di somministrazione** | Aumento ponderale | Edema periferico, astenia, aumento dell'appetito | |
| **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** | | Eruzione cutanea, prurito, alopecia | |
| **Patologie epatobiliari** | | Valori epatici anomali | |

**<u>Rischio di cancro al seno</u>**

- Nelle donne che assumono una terapia combinata estroprogenistica per più di 5 anni è stato segnalato un raddoppiamento del rischio di avere una diagnosi di cancro al seno.
- L'aumento di rischio in donne sottoposte a una terapia a base di solo estrogeno è inferiore a quello osservato in donne che utilizzano combinazioni di estro-progestinici.
- Il livello di rischio dipende dalla durata d'uso (vedere paragrafo 4.4).
- Le stime del rischio assoluto sulla base dei risultati della più ampia sperimentazione randomizzata controllata con placebo (studio WHI) e della più ampia metanalisi di studi epidemiologici prospettici sono presentati di seguito.

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


8

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

| Età all'inizio della TOS (anni) | Incidenza su 1.000 non utilizzatrici di TOS in un periodo di 5 anni (50-54 anni di età)* | Rapporto di rischio | Casi aggiuntivi su 1.000 utilizzatrici di TOS dopo 5 anni |
|---|---|---|---|
| **TOS a base di solo estrogeno** | | | |
| 50 | 13,3 | 1,2 | 2,7 |
| **Estro-progestinici combinati** | | | |
| 50 | 13,3 | 1,6 | 8,0 |
| *Tratti dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m$^2$)<br>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$^2$)**

| Età all'inizio della TOS (anni) | Incidenza su 1.000 non utilizzatrici di TOS in un periodo di 10 anni (50-59 anni di età)* | Rapporto di rischio | Casi aggiuntivi su 1.000 utilizzatrici di TOS dopo 10 anni |
|---|---|---|---|
| **TOS a base di solo estrogeno** | | | |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 7,1 |
| **Estro-progestinici combinati** | | | |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |
| *Tratti dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m$^2$)<br>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 WHI statunitensi – rischio supplementare di cancro al seno dopo 5 anni d'uso**

| Fascia di età (anni) | Incidenza ogni 1.000 donne nel braccio trattato con placebo nell'arco di 5 anni | Rapporto di rischio e IC al 95% | Casi supplementari ogni 1.000 pazienti trattate con TOS nell'arco di 5 anni (IC al 95%) |
|---|---|---|---|
| **CEE a base di soli estrogeni** | | | |
| 50-79 | 21 | 0,8 (0,7 – 1,0) | -4 (-6 – 0)* |
| **CEE+MPA estrogeni e progestinici‡** | | | |
| 50-79 | 17 | 1,2 (1,0 – 1,5) | +4 (0 – 9) |

*‡Quando l'analisi è stata ristretta alle donne che non hanno usato la TOS prima dello studio, non è stato evidenziato alcun rischio aumentato durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni, il rischio è stato maggiore rispetto alle donne che non avevano fatto uso di una TOS.*



Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

**Studio WHI nelle donne senza utero, che non ha dimostrato un aumento del rischio di cancro al seno*

**Rischio di cancro endometriale**
**Donne in postmenopausa con utero**
Il rischio di cancro dell'endometrio è di circa 5 casi ogni 1.000 donne con utero che non usano una TOS.
Nelle donne con utero, l'uso di una TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato perché aumenta il rischio di cancro dell'endometrio (vedere paragrafo 4.4).
A seconda della durata del trattamento e della dose di estrogeno, in caso di terapia a base di soli estrogeni, l'aumento del rischio di cancro dell'endometrio negli studi epidemiologici è andato da 5 a 55 casi supplementari diagnosticati ogni 1.000 donne tra 50 e 65 anni di età.
L'aggiunta di un progestinico alla terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire questo rischio aumentato. Nella sperimentazione Million Women Study, l'uso della TOS combinata (sequenziale o continua) per cinque anni non ha aumentato il rischio di cancro endometriale (RR di 1,0 (0,8-1,2)).

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

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

**Rischio di tromboembolia venosa**
La TOS è associata a un rischio relativo aumentato da 1,3 a 3 volte di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), vale a dire una trombosi venosa profonda o un'embolia polmonare. Il verificarsi di un simile evento è più probabile nel primo anno di uso di TOS (vedere paragrafo 4.4). I risultati degli studi WHI sono presentati di seguito:

**Studi WHI – Rischio supplementare di TEV in caso d'uso per 5 anni**

| **Fascia di età (anni)** | **Incidenza ogni 1.000 donne nel braccio trattato con il placebo nell'arco di 5 anni** | **Rapporto di rischio e IC al 95%** | **Casi supplementari ogni 1.000 pazienti trattate con TOS** |
|---|---|---|---|
| **Terapia orale a base di soli estrogeni*** | | | |
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6-2,4) | 1 (-3-10) |
| **Terapia orale combinata estroprogestinica** | | | |
| 50-59 | 4 | 2,3 (1,2-4,3) | 5 (1-13) |
| *studi in donne senza utero | | | |

**Rischio di malattia coronarica**
Il rischio di malattia coronarica è leggermente aumentato nelle pazienti di età superiore ai 60 anni trattate con una TOS combinata estroprogestinica (vedere paragrafo 4.4).


10

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

**Rischio di ictus ischemico**

- L'uso della terapia a base di soli estrogeni e della terapia estroprogestinica è associato a un aumento di 1,5 volte del rischio relativo di ictus ischemico. Il rischio di ictus emorragico non è aumentato durante l'uso della TOS.
- Il rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata d'uso, ma poiché il rischio al basale è fortemente dipendente dall'età, il rischio generale di ictus nelle donne che assumono una TOS aumenta con l'età; vedere paragrafo 4.4.

**Studi WHI combinati – Rischio supplementare di ictus ischemico* in caso d'uso per 5 anni**

| Fascia di età (anni) | Incidenza ogni 1.000 donne nel braccio trattato con il placebo nell'arco di 5 anni | Rapporto di rischio e IC al 95% | Casi supplementari ogni 1.000 pazienti trattate con TOS |
|---|---|---|---|
| 50-59 | 8 | 1,3 (1,1-1,6) | 3 (1-5) |
| * Non ci sono state differenze tra ictus ischemico ed emorragico | | | |

Sono state segnalate altre reazioni avverse associate al trattamento estroprogestinico:
- colecistopatia;
- patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare;
- probabile demenza al di sopra dei 65 anni (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 https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

## 4.9 Sovradosaggio
Il sovradosaggio si manifesta con tensione mammaria, gonfiore addomino-pelvico, irritabilità, nausea, vomito e/o metrorragia. Non esiste antidoto, ma si possono somministrare terapie sintomatiche.

# 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche
**Categoria farmacoterapeutica: PROGESTINICI ED ESTROGENI PER SOMMINISTRAZIONE SEQUENZIALE.**
**Codice ATC: G03FB**
NAEMIS è un'associazione estro-progestinica ciclica, non contraccettiva, che contiene estradiolo e nomegestrolo acetato.

**<u>Estradiolo</u>**


11

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Il principio attivo 17β-estradiolo è identico dal punto di visto chimico e biologico all'estradiolo endogeno umano. Sostituisce la perdita nella produzione di estrogeni nelle donne in età menopausale e allevia i sintomi della menopausa.

**Nomegestrolo acetato**
Il nomegestrolo acetato è un progestinico di sintesi, derivato dal 19nor-progesterone. Non svolge alcuna attività androgena ed estrogena e la sua affinità con il recettore del progesterone è 2,5 volte quella dell'ormone naturale.
Poiché gli estrogeni stimolano la crescita dell'endometrio, gli estrogeni da soli aumentano il rischio di iperplasia e di cancro endometriale. Il nomegestrolo acetato riduce di molto il rischio di iperplasia endometriale indotto dagli estrogeni in donne non isterectomizzate.
L'aggiunta di nomegestrolo acetato, nella seconda fase del trattamento, induce l'emorragia da sospensione.
Il miglioramento dei sintomi della menopausa inizia durante le prime settimane di trattamento.
Sanguinamenti regolari da sospensione si verificano nel 93% dei cicli di trattamento con una durata media di 4,7 giorni. In genere l'emorragia da sospensione inizia 4 giorni dopo l'ultima compressa della fase progestinica.
Sanguinamenti intermestruali e/o spotting si verificano nel 12,7% delle donne durante i primi tre mesi di trattamento e nel 10,6% durante gli ultimi tre mesi di trattamento. Nello 0,6% delle donne si verifica amenorrea (assenza di emorragia o spotting) durante il primo anno di trattamento.

Meningioma
Sulla base dei risultati di uno studio di coorte epidemiologica francese, è stata osservata un'associazione dose-dipendente cumulativa tra nomegestrolo acetato e meningioma. Questo studio si è basato sui dati dell'assicurazione sanitaria francese (SNDS – Système National des Données de Santé) e comprendeva una popolazione di 1060,779 donne che utilizzavano 3,75 – 5 mg nomegestrolo acetato compresse. L'incidenza del meningioma trattato mediante chirurgia o radioterapia è stata confrontata tra le donne esposte a nomegestrolo acetato (dose cumulativa > 0,15 g) e le donne che erano molto leggermente esposte a nomegestrolo acetato (dose cumulativa ≤ 0,15 g). È stata osservata una relazione dose-risposta cumulativa.

| *Dose cumulativa di nomegestrolo acetato* | *Tasso di incidenza (in pazienti - anni)* | *HRadj (95% CI)[a]* |
|---|---|---|
| *Leggermente esposto (≤ 0,15 g)* | *7,0/100 000* | *Rif.* |
| *Esposto a > 0,15 g* | *19,3/100 000* | *4,5 [3,5 - 5,7]* |
| *1,2 to 3,6 g* | *17,5/100 000* | *2,6 [1,8 - 3,8]* |
| *3,6 to 6 g* | *27,6/100 000* | *4,2 [2,7 - 6,6]* |
| *Più di 6 g* | *91,5/100 000* | *12,0 [8,8 - 16,5]* |

*[a] Rapporto di rischio (HR) regolato in base all'età; dose cumulativa e età considerate variabili dipendenti dal tempo*

Una dose cumulativa di 1,2 g, per esempio, può corrispondere a 23 mesi di trattamento con 3,75 mg/die per 14 giorni ogni mese.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'associazione di 17β-estradiolo e di nomegestrolo acetato non altera in modo clinicamente significativo la biodisponibilità di entrambi i principi attivi, rispetto all'assunzione separata. La somministrazione dell'associazione di 17β-estradiolo e nomegestrolo acetato comporta un aumento di circa il 25% nella concentrazione massima di estradiolo e del 36% in quella di nomegestrolo rispetto alla somministrazione separata dei due prodotti. L'assorbimento


12

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

avviene in tempi rapidi con un $T_{max}$ osservato di circa 1 ora per l'estradiolo e di 2 ore per il nomegestrolo acetato.

Il profilo farmacocinetico dell'estradiolo e del nomegestrolo acetato allo "steady state" è il seguente:

**Estradiolo:**

- concentrazione minima ($C_{min}$) 43 ± 4,8 pg/ml;
- concentrazione massima ($C_{max}$) 290 ± 32,7 pg/ml e media ($C_{media}$) 72 ± 5,6 pg/ml;
- area al di sotto della curva 2765 ± 270,0 pg.h/ml.

**Nomegestrolo acetato*:***

- concentrazione minima ($C_{min}$) 6,5 ± 0,40 ng/ml;
- concentrazione massima ($C_{max}$) 20,4 ± 1,00 ng/ml e media ($C_{media}$): 8,6 ± 0,4 ng/ml;
- area al di sotto della curva 630,3 ± 41,64 ng.h/ml-

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi su animali con estradiolo e nomegestrolo acetato da soli o in associazione hanno mostrato gli effetti previsti di tipo estrogeno e gestageno. Con l'associazione estradiolo e nomegestrolo acetato non sono stati condotti studi di tossicità sulla riproduzione, genotossicità o carcinogenicità. L'estradiolo ha manifestato effetti embriofetali a dosi relativamente basse. Il nomegestrolo acetato non è né genotossico né teratogeno.
Non vi sono altri dati preclinici rilevanti per la prescrizione.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

**Compressa rosa:**
Povidone (K25 o K 30)
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Glicerolo distearato
Silice colloidale anidra
Crospovidone
Rosso cocciniglia A (E124), lacca di alluminio.

**Compressa bianca:**
Povidone (K25 o K30)
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Glicerolo distearato
Silice colloidale anidra
Crospovidone.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità

18 mesi.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione


13

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni blister (PVC/PE/ACLAR/Alluminio) contiene 10 compresse rosa e 14 compresse bianche.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Le compresse di NAEMIS non più utilizzate non devono essere eliminate attraverso le acque di scarico, né attraverso il sistema fognario municipale. I composti ormonali attivi nella compressa possono avere effetti dannosi se raggiungono l'ambiente acquatico. Vanno riportati presso una farmacia o eliminati in un altro modo sicuro, secondo le normative locali. Queste misure aiuteranno a proteggere l'ambiente.

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

Theramex Ireland Limited
Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock
D01 YE64, Dublino 1
Irlanda

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

AIC n. 036163018

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

Data della prima autorizzazione: 12 Novembre 2004
Data del rinnovo più recente: 20 Dicembre 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco


14

Documento reso disponibile da AIFA il 23/12/2023
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*