

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Femoston 0,5 mg/2,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

28 compresse, ciascuna contenente 0,5 mg di 17 β -estradiolo (come emidrato) e 2,5 mg di didrogesterone.

Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato 117,4 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Compresa da 0,5/2,5 mg di colore giallo, rotonda, biconvessa, con impresso '379' su un lato (dimensioni 7 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) per il trattamento dei sintomi da carenza estrogenica in donne in postmenopausa, da più di 12 mesi.

L'esperienza relativa al trattamento di donne oltre i 65 anni è limitata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Femoston 0,5 mg/2,5 mg è una TOS combinata continua per uso orale.

L'estrogeno e il progesterone devono essere assunti tutti i giorni senza interruzione.

La dose è una compressa al giorno per 28 giorni di ciclo.

Femoston 0,5 mg/2,5 mg deve essere assunto continuativamente senza interruzione tra le confezioni.

Per iniziare e proseguire il trattamento dei sintomi postmenopausali, deve essere impiegata la dose più bassa efficace per un periodo che sia il più breve possibile (vedi anche paragrafo 4.4).

Il trattamento combinato continuo può essere iniziato con Femoston 0,5 mg/2,5 mg a seconda di quando è iniziata la menopausa e dalla gravità dei sintomi. Le donne fisiologicamente in menopausa devono iniziare il trattamento con Femoston 0,5 mg/2,5 mg almeno 12 mesi dopo la loro ultima mestruazione naturale. Quando la menopausa è indotta chirurgicamente, il trattamento può iniziare immediatamente.

In relazione alla risposta clinica, il dosaggio può successivamente essere adattato su base individuale.

Le pazienti in trattamento con un regime ciclico o sequenziale continuo devono completare il ciclo di terapia di 28 giorni per poi iniziare il trattamento con Femoston 0,5 mg/2,5 mg.

Le pazienti che provengono da un'altra terapia combinata continua, possono iniziare il trattamento in qualsiasi momento.

Se si è dimenticato di assumere una dose, si deve assumere la compressa dimenticata prima possibile. Se sono già trascorse più di 12 ore, si deve continuare con la dose successiva senza assumere la compressa dimenticata. La probabilità di sanguinamenti interciclo o spotting può aumentare. Femoston 0,5 mg/2,5 mg può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Popolazione pediatrica:

Non ci sono indicazioni pertinenti per l'uso di Femoston 0,5 mg/2,5 mg nella popolazione pediatrica.

4.3 Controindicazioni

- Cancro della mammella accertato, pregresso o sospetto
- Neoplasie estrogeno-dipendenti accertate o sospette (ad es. cancro dell'endometrio)
- Sanguinamento genitale di origine non accertata
- Iperplasia endometriale non trattata
- Tromboembolismo venoso pregresso o in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Disturbi trombofilici noti (ad es. carenza di proteina C, di proteina S o di antitrombina, vedi paragrafo 4.4)
- Patologia tromboembolica arteriosa attiva o recente (ad es. angina, infarto miocardico)
- Epatopatia acuta o storia di epatopatia, qualora gli indici di funzionalità epatica non si siano normalizzati
- Porfiria
- Ipersensibilità nota ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali, la TOS deve essere iniziata solo in presenza di sintomi che influiscano negativamente sulla qualità di vita. Si deve comunque effettuare almeno ogni anno una accurata valutazione dei rischi e dei benefici e la TOS deve proseguire solo nel caso in cui i benefici superino i rischi.

L'evidenza del rischio associato alla TOS per il trattamento della menopausa prematura è limitata. Tuttavia, dato il basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto beneficio-rischio per queste donne può essere più favorevole che per quelle più anziane.

Esame medico/controlli

Prima di iniziare o ricominciare una TOS, è opportuno disporre di un'anamnesi personale e familiare completa. Su tale base e sulla base delle controindicazioni e delle avvertenze per l'uso, sarà condotto l'esame fisico (compreso quello pelvico e del seno). Durante il trattamento si consigliano controlli periodici con frequenza e caratteristiche adattate alle esigenze individuali della donna. Le pazienti devono essere avvertite di riferire al proprio medico o al personale sanitario modificazioni riscontrate nel seno (vedere oltre

“Cancro mammario”). Si deve inoltre effettuare un accurato monitoraggio del seno, compresa una appropriata diagnosi per immagine, es. una mammografia, in accordo con i programmi di controllo attualmente in uso, modificati in rapporto alle necessità cliniche individuali.

Condizioni che richiedono una supervisione

La paziente deve essere accuratamente controllata se è presente, si è verificata in passato, e/o si è aggravata durante la gravidanza o durante precedenti trattamenti ormonali una delle condizioni di seguito indicate. Deve essere presa in considerazione la possibilità che tali condizioni possano ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con Femoston 0,5 mg/2,5 mg, in particolare:

- Leiomiomi (fibromi uterini) o endometriosi
- Fattori di rischio per disturbi tromboembolici (vedi oltre)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, ad es. ereditarietà di 1° grado per cancro mammario
- Ipertensione
- Malattie epatiche (ad es. adenomi epatici)
- Diabete mellito con o senza compromissione vascolare
- Colelitiasi
- Emicrania o cefalea (severa)
- Lupus eritematoso sistemico
- Storia di iperplasia endometriale (vedi oltre)
- Epilessia
- Asma
- Otosclerosi
- Meningioma

Motivi per l'immediata sospensione della terapia:

La terapia deve essere interrotta se compare una controindicazione e nelle seguenti situazioni:

- Ittero o deterioramento della funzione epatica
- Aumento significativo della pressione arteriosa
- Esordio di cefalea tipo emicrania
- Gravidanza

Iperplasia endometriale e carcinoma

- In donne con utero intatto, il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale aumenta quando gli estrogeni sono somministrati da soli per periodi prolungati. L'aumento di rischio di carcinoma endometriale riportato tra le utilizzatrici di soli estrogeni è da 2 a 12 volte maggiore rispetto alle non utilizzatrici, in relazione alla durata del trattamento e alla dose di estrogeno impiegata (vedere paragrafo 4.8). Dopo la sospensione del trattamento, il rischio può rimanere elevato per almeno 10 anni.
- L'aggiunta di un progestinico ciclicamente per almeno 12 giorni al mese su un ciclo di 28 giorni o una terapia estroprogestinica combinata continua in donne non isterectomizzate previene l'aumento di rischio associato alla TOS con soli estrogeni.
- Sanguinamenti interciclo e spotting possono verificarsi durante i primi cicli di trattamento. Se tali sanguinamenti interciclo o spotting

compaiono dopo un certo periodo di tempo dall'inizio della terapia o continuano dopo l'interruzione del trattamento, va approfondita la causa, utilizzando anche la biopsia endometriale per escludere tumori maligni dell'endometrio.

Cancro mammario

Evidenze generali dimostrano un aumentato rischio di cancro mammario dipendente dalla durata della terapia con la TOS in donne in trattamento con la TOS combinata estroprogestinica o anche con la TOS a base di soli estrogeni.

Terapia combinata estroprogestinica

- Lo studio randomizzato, controllato verso placebo, "Women's Health Initiative study" (WHI), e una metanalisi di studi epidemiologici prospettici evidenziano un aumentato rischio di cancro mammario, che compare dopo circa 3 anni (1-4) (vedere paragrafo 4.8) in donne in trattamento con la TOS combinata estroprogestinica.

Terapia a base di soli estrogeni

- Lo studio WHI non ha evidenziato alcun aumento di rischio di cancro mammario in donne isterectomizzate in trattamento con la TOS a base di soli estrogeni. Studi osservazionali hanno per lo più evidenziato un modesto aumento di rischio di diagnosi di cancro mammario che è inferiore a quello riscontrato nelle utilizzatrici di estroprogestinici in associazione (vedi 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, soprattutto il trattamento estroprogestinico, aumenta la densità delle immagini mammografiche e ciò può influenzare negativamente la diagnosi radiologica del cancro 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 (vedi paragrafo 4.8).

Tromboembolismo venoso

- La TOS è associata ad un rischio da 1,3 a 3 volte maggiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ad es. trombosi venosa profonda o embolia polmonare. La probabilità che si verifichi tale evento è più alta nel primo anno di TOS che non successivamente (vedere paragrafo 4.8).

- Le pazienti affette da trombofilia accertata hanno un aumentato rischio di TEV e la TOS può aumentare tale rischio. L'utilizzo di TOS in queste pazienti è quindi controindicato (vedere paragrafo 4.3).
I fattori di rischio generalmente riconosciuti per TEV includono uso di estrogeni, età avanzata, interventi chirurgici importanti, prolungata immobilizzazione, obesità (indice di massa corporea >30 kg/m²), gravidanza/periodo postparto, lupus eritematoso sistemico (LES) e cancro. Non vi è consenso circa il possibile ruolo delle vene varicose nell'ambito della TEV.
Come in tutte le pazienti in condizioni post-operatorie, devono essere prese in considerazione misure di profilassi per prevenire la TEV post-chirurgica. Nel caso in cui un'immobilizzazione prolungata sia prevista dopo un intervento di chirurgia programmato, si raccomanda la temporanea sospensione della TOS 4-6 settimane prima dell'intervento. Il trattamento non potrà riprendere se non dopo la completa mobilizzazione della paziente.
- Alle donne che non presentano una storia personale di TEV bensì un familiare di primo grado con una storia di trombosi in giovane età, può essere suggerito uno screening dopo un'accurata valutazione dei limiti (solamente una parte dei difetti trombofilici viene identificata dallo screening).
Se nei membri della famiglia viene identificato un difetto trombofilico isolato con la trombosi o se il difetto è "grave" (ad es. deficit di antitrombina, di proteina S o di proteina C o combinazione di difetti) la TOS è controindicata.
- Per le donne già in trattamento con anticoagulanti è richiesta un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio nell'utilizzo della TOS.
- Se la TEV si verifica dopo l'inizio della terapia, il farmaco deve essere sospeso. Le pazienti devono essere avvertite di contattare immediatamente il loro medico se avvertono sintomi potenziali di tromboembolia (es. edema dolorante ad una gamba, dolore improvviso al torace, dispnea).

Coronaropatia (CAD)

Non vi è evidenza, in base a studi clinici controllati randomizzati, di protezione dall'infarto del miocardio in donne, affette o meno da CAD, trattate con la TOS combinata estroprogestinica o a base di soli estrogeni.

Terapia combinata estro-progestinica:

Il rischio relativo di CAD durante il trattamento con la TOS combinata estroprogestinica è lievemente aumentato. Dal momento che il rischio assoluto basale di CAD dipende fortemente dall'età, il numero di casi aggiuntivi di CAD, dovuti all'utilizzo di un trattamento estroprogestinico, è molto basso in donne sane vicine alla menopausa, ma aumenterà con l'avanzare dell'età.

Terapia a base di soli estrogeni:

Dati clinici controllati randomizzati non hanno evidenziato alcun aumento di rischio di CAD in donne isterectomizzate in trattamento con soli estrogeni.

Ictus ischemico

La terapia combinata estroprogestinica e la terapia di soli estrogeni sono associate ad un aumento di rischio di ictus ischemico fino a 1,5 volte. Il rischio

relativo non varia con l'età né con il tempo trascorso dall'inizio della menopausa. Tuttavia, poiché il rischio basale di ictus è fortemente dipendente dall'età, il rischio di ictus nelle donne in trattamento con la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.8).

Aumenti dell'ALT

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 aumenti 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 di liquidi e quindi le pazienti con disfunzione cardiaca o renale devono essere attentamente controllate.
- Donne con ipertrigliceridemia devono essere strettamente controllate durante la terapia estrogenica sostitutiva od ormonale sostitutiva, poiché in corso di terapia estrogenica in tali condizioni sono stati segnalati rari casi di elevato aumento dei livelli dei trigliceridi tali da indurre pancreatiti.
- Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.
- Gli estrogeni determinano l'aumento della globulina che lega l'ormone tiroideo (TBG), portando all'aumento dell'ormone tiroideo totale, misurato con la proteina che lega lo iodio (PBI), dei livelli del T4 (su colonna o con metodo radio-immunologico) o dei livelli del T3 (con metodo radio-immunologico). L'assorbimento su resina del T3 è ridotto, riflettendo l'aumento della TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 liberi non risultano modificate. Altre proteine di legame possono risultare aumentate nel siero, ad es. la globulina che lega l'ormone corticoide (CBG), la globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG), causando rispettivamente l'aumento dei corticosteroidi e degli steroidi sessuali circolanti. La concentrazione di ormoni liberi o biologicamente attivi non risulta modificata. Altre proteine plasmatiche possono risultare aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).
- L'utilizzo della TOS non migliora le funzioni cognitive. Vi è qualche evidenza di un aumento del rischio di probabile demenza in donne che abbiano iniziato una TOS combinata continua o con soli estrogeni dopo i 65 anni.
- Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Il trattamento con questa combinazione estroprogestinica non è un metodo contraccettivo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

L'efficacia di estrogeni e progestinici può essere ridotta:

- Il metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze, quali gli anticonvulsivanti (ad es. fenobarbital, carbamazepina, fenitoina) ed anti-infettivi (ad es. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz), in grado di causare induzione degli enzimi, in particolare degli enzimi P450 che metabolizzano i farmaci.
- Ritonavir e nelfinavir, sebbene noti come potenti inibitori, al contrario mostrano proprietà inducenti, quando utilizzati in concomitanza con gli ormoni steroidei.
- Preparazioni a base di erbe contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono aumentare il metabolismo di estrogeni e progestinici.
- Dal punto di vista clinico, l'aumento del metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può comportare una riduzione del loro effetto e modifiche nel profilo del sanguinamento uterino.

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 e con il regime a base di glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Femoston 0,5 mg/2,5 mg non è indicato in gravidanza. Se si instaura una gravidanza durante la somministrazione di Femoston 0,5 mg/2,5 mg, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

Non vi sono dati adeguati sull'uso di estradiolo/didrogesterone in donne in gravidanza. I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici, relativi all'esposizione involontaria del feto agli estrogeni e progestinici in associazione, non indicano effetti teratogenici o fetotossici.

Allattamento

Femoston 0,5 mg/2,5 mg non è indicato durante l'allattamento.

Fertilità

Femoston 0,5 mg/2,5 mg non è indicato durante il periodo fertile.

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

Femoston 0,5 mg/2,5 mg non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e/o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I più comuni effetti indesiderati segnalati in pazienti trattate con estradiolo/diidrogesterone durante gli studi clinici sono: cefalea, dolore addominale, dolore/dolorabilità mammaria e dolore alla schiena.

Nel corso di studi clinici (n=4929) sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati con una frequenza di seguito indicata: * Gli effetti indesiderati riportati da segnalazioni spontanee non osservati negli studi clinici sono stati attribuiti con la frequenza "rara":

Classificazione Organo Sistema (MedDRA)	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, < 1/10	Non comune ≥1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Infezioni e infestazioni		Candidosi vaginale	Disturbi che simulano la cistite	
Tumori benigni, maligni e non specificati			Aumento di dimensione dei leiomiomi	
Patologie del sistema emolinfopoietico				Anemia emolitica*
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Disturbi psichiatrici		Depressione, nervosismo	Influenza sulla libido	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emicrania, capogiro		Meningioma*
Patologie dell'occhio				Aumentata curvatura della cornea*, intolleranza alle lenti a contatto*
Patologie cardiache				Infarto miocardico
Patologie vascolari			Tromboembolismo venoso, ipertensione, malattia vascolare periferica, vene varicose,	Ictus*
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Nausea, vomito, distensione addominale	Dispepsia	

		(compresa flatulenza)		
Patologie epatobiliari			Funzionalità epatica anormale, talvolta con ittero, astenia o malessere, e dolore addominale, patologia della cistifellea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Reazioni allergiche cutanee (ad esempio eruzione cutanea, orticaria, prurito)		Angioedema, porpora vascolare, eritema nodoso*, cloasma o melasma, che può persistere quando il farmaco è interrotto*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla schiena			Crampi alle gambe*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore/dolorabilità mammaria	Disturbi mestruali (incluso perdite post menopausale, metrorragia, menorragia, oligomenorrea, mestruazioni irregolari, dismenorrea), dolore pelvico, secrezione cervicale uterina	Aumento del volume mammario, sindrome premestruale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla		Condizioni asteniche (astenia, affaticament		

sede di somministrazioni		o, malessere), edema periferico		
Esami diagnostici		Aumento di peso	Diminuzione di peso	

Rischio di cancro mammario

- Un rischio fino a 2 volte maggiore di avere diagnosticato un cancro mammario viene segnalato nelle donne che assumono una terapia combinata estroprogestinica per più di 5 anni.
- L'aumento di rischio nelle utilizzatrici di una terapia a base di soli estrogeni è inferiore a quello osservato nelle utilizzatrici di estroprogestinici in associazione.
- Il livello di rischio dipende dalla durata del trattamento (vedere paragrafo 4.4).
- Le stime del rischio assoluto sulla base dei risultati del più vasto studio randomizzato controllato verso placebo (studio WHI) e della più vasta metanalisi di studi epidemiologici prospettici sono qui di seguito presentati:

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/m²)

Età all'inizio della TOS (anni)	Incidenza per 1000 pazienti che non hanno mai assunto una TOS per un periodo oltre i 5 anni (50-54 anni di età)*	Stima del rischio	Casi aggiuntivi per 1000 pazienti in trattamento con una TOS dopo 5 anni
TOS a base di soli estrogeni			
50	13,3	1,2	2,7
TOS combinata a base di estrogeni-progestinici			
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/m²)
Nota: Poiché l'incidenza di base del cancro mammario differisce da paese a paese all'interno della Comunità Europea, il numero dei casi aggiuntivi di cancro mammario può anche variare proporzionalmente.

Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 10 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)

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

*Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)

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.

Studio WHI Americano - Rischio addizionale di carcinoma mammario dopo 5 anni di trattamento

Intervall o di età (anni)	Incidenza su 1000 donne trattate con placebo per 5 anni	Stima del rischio e 95%IC	Casi addizionali su 1000 donne utilizzatrici di TOS per 5 anni (95% IC)
ECE solo estrogeni			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) ^b
ECE+MAP estrogeni e progestinici‡			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

^b Studio WHI in donne senza utero, che non hanno mostrato un aumento di rischio di cancro mammario

‡Nel momento in cui l'analisi era stata ristretta a donne che non avevano fatto uso di TOS anteriormente allo studio, non vi era stato alcun aumento apparente di rischio durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni il rischio era più alto che nelle non utilizzatrici.

Rischio di cancro endometriale

Donne in postmenopausa con utero

Il rischio di cancro endometriale è di circa 5 su ogni 1000 donne con utero non utilizzatrici di TOS.

Nelle donne con utero, il trattamento con la TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato poiché aumenta il rischio di cancro endometriale (vedere paragrafo 4.4).

In relazione alla durata del trattamento con soli estrogeni e alla dose di estrogeni impiegata, l'aumento di rischio di cancro endometriale negli studi epidemiologici varia da 5 a 55 casi addizionali, diagnosticati su ogni 1000 donne in età compresa tra i 50 e i 65 anni.

L'aggiunta di un progestinico ad una terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni a ciclo può prevenire tale aumento di rischio. Nello studio "Million Women Study" il trattamento per 5 anni con una TOS combinata (sequenziale o continua) non ha aumentato il rischio di cancro endometriale [RR = 1,0 (0,8 - 1,2)].

Cancro dell'ovaio

L'uso di una TOS a base di soli estrogeni o di estro-progestinici 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 tromboembolismo venoso

La TOS è associata ad un aumento da 1,3 a 3 volte maggiore del rischio di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ad es. trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Questo tipo di evento si verifica maggiormente durante il primo anno di utilizzo di una TOS (vedere paragrafo 4.4). I risultati dello studio WHI sono qui di seguito presentati:

Studio WHI - Rischio aggiuntivo di TEV dopo oltre 5 anni di trattamento

Intervallo di età (anni)	Incidenza su 1000 donne trattate con placebo per 5 anni	Stima del rischio e 95%IC	Casi aggiuntivi su 1000 donne utilizzatrici di TOS
Terapia orale con soli estrogeni^c			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)
Terapia orale combinata estrogeni-progestinici			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

Rischio di coronaropatia

Il rischio di coronaropatia è lievemente aumentato nelle utilizzatrici di TOS combinata estroprogestinica al di sopra dei 60 anni (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

Il trattamento con la TOS a base di soli estrogeni e con la TOS estroprogestinica è associato ad un rischio relativo di ictus ischemico aumentato fino a 1,5 volte. In corso di trattamento con la TOS non è aumentato il rischio di ictus emorragico.

Tale rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata del trattamento, bensì, dal momento che il rischio basale è fortemente dipendente dall'età, il rischio complessivo di ictus in donne in trattamento con la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.4).

Studio combinato WHI - Rischio aggiuntivo di ictus¹ ischemico dopo oltre 5 anni di trattamento

<u>Intervallo di età (anni)</u>	<u>Incidenza su 1000 donne trattate con placebo per 5 anni</u>	<u>Rapporto rischio e 95%IC</u>	<u>Casi aggiuntivi su 1000 donne utilizzatrici di TOS per 5 anni</u>
50-59	8	1,3 (1,1 -1,6)	3 (1-5)

Altre reazioni avverse sono state segnalate in relazione al trattamento estroprogestinico:

Neoplasie benigne, maligne e di natura imprecisata:

^{1c} Studio in donne senza utero

^dNessuna differenziazione è stata fatta tra ictus ischemico ed emorragico.

Neoplasie estrogeno-dipendenti benigne e maligne, ad es. carcinoma endometriale, carcinoma ovarico. Aumento della dimensione del meningioma.

Disturbi del sistema immunitario:
Lupus eritematoso sistemico

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
Ipertrigliceridemia.

Patologie del sistema nervoso:
Probabile demenza, corea, esacerbazione dell'epilessia.

Patologie vascolari:
Tromboembolismo arterioso.

Patologie gastrointestinali:
Pancreatite (in donne con ipertrigliceridemia pre-esistente).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Eritema multiforme.

Patologie renali e urinarie:
Incontinenza urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:
Variazioni del seno fibrocistico, erosione della cervice uterina.

Patologie congenite, familiari e genetiche:
Peggioramento della porfiria.

Esami diagnostici:
Ormoni tiroidei totali aumentati.

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

Sia l'estradiolo che il didrogesterone sono sostanze con bassa tossicità. In caso di sovradosaggio possono verificarsi sintomi quali nausea, vomito, dolorabilità mammaria, capogiro, dolore addominale, sonnolenza/affaticamento e ritardo del ciclo mestruale. È improbabile che si renda necessario un trattamento specifico o sintomatico.

Questa informazione è applicabile anche nel caso di sovradosaggio nei bambini.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: apparato urogenitale e ormoni sessuali, progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse, codice ATC: G03FA14.

Estradiolo

Il principio attivo, 17 β -estradiolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Esso integra la perdita di produzione estrogenica nelle donne in menopausa ed allevia i sintomi menopausali.

Didrogesterone

Il didrogesterone è un progestinico attivo oralmente che ha un'attività paragonabile ad un progestinico somministrato per via parenterale.

Poiché gli estrogeni promuovono la proliferazione dell'endometrio, la somministrazione di soli estrogeni aumenta il rischio di iperplasia e cancro endometriale. L'aggiunta di un progestinico riduce fortemente il rischio indotto dagli estrogeni di iperplasia endometriale in donne non isterectomizzate.

Informazioni da studi clinici

- Miglioramento dei sintomi da carenza estrogenica e delle caratteristiche del sanguinamento
- Miglioramento dei sintomi menopausali raggiunto nelle prime settimane di trattamento.

Con Femoston 0,5 mg/2,5 mg la riduzione delle vampate di calore di intensità da moderata a severa è stata statisticamente significativa rispetto al placebo a partire dalla 4° settimana in poi. Il numero di vampate di calore di intensità da moderata a severa è ulteriormente diminuito fino alla fine del periodo di trattamento nella 13° settimana.

In due studi è stata osservata amenorrea (nessun sanguinamento o spotting) rispettivamente nel 91% e nel 88% delle donne durante il 10-12° mese di trattamento. Sanguinamento irregolare e/o spotting si è manifestato nel 10% e nel 21% delle donne durante i primi 3 mesi di trattamento e nel 9% e nel 12% durante il 10-12° mese di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Estradiolo

- Assorbimento:

L'assorbimento dell'estradiolo dipende dalla grandezza delle particelle: l'estradiolo micronizzato è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale.

La seguente tabella fornisce i valori farmacocinetici medi allo stato stazionario di estradiolo (E2), estrone (E1) e estrone solfato (E1S) per ciascuna dose di estradiolo micronizzato. I risultati sono espressi come media (DS):

Estradiolo 0,5 mg				
Parametri	E2	E1	Parametri	E1S
Cmax (pg/ml)	34,8 (30,4)	182 (110)	Cmax (ng/ml)	6,98 (3,32)
Cmin (pg/ml)	-	-	-	-

Cav (pg/ml)	21,5 (16,0)	-	-	-
AUC _{0-t} pg.h/ml)	516 (383)	2959 (2135)	AUC _{0-t} (ng.h/ml)	82,0 (42,6)

- **Distribuzione:**

Gli estrogeni possono trovarsi sia non legati sia legati. Circa il 98-99% della dose di estradiolo si lega alle proteine del plasma, di cui circa il 30-52% all'albumina e circa il 46-69% alla globulina legante l'ormone sessuale (SHBG).

- **Biotrasformazione:**

Dopo la somministrazione orale, l'estradiolo viene ampiamente metabolizzato. I principali metaboliti, non coniugati e coniugati, sono l'estrone e l'estrone solfato. Questi metaboliti possono contribuire all'attività estrogenica, sia direttamente sia dopo riconversione in estradiolo. L'estrone solfato può subire una circolazione enteroepatica.

- **Eliminazione:**

Attraverso le urine, i principali componenti sono i glucuronidi di estrone e estradiolo. L'emivita di eliminazione è tra 10-16 ore. Gli estrogeni sono secreti nel latte materno.

- **Dipendenza da dose e tempo:**

Dopo la somministrazione orale giornaliera di Femoston, la concentrazione di estradiolo ha raggiunto uno stato stazionario dopo circa 5 giorni. Generalmente, le concentrazioni allo stato stazionario sembrano essere raggiunte dopo 8-11 giorni di trattamento.

Didrogesterone

- **Assorbimento:**

Dopo la somministrazione orale, il didrogesterone viene assorbito rapidamente con una T_{max} tra 0,5 e 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di didrogesterone (dose orale di 20 mg verso infusione endovenosa di 7,8 mg) è del 28 %.

La seguente tabella fornisce i valori farmacocinetici medi allo stato stazionario di didrogesterone (D) e diidrodidrogesterone (DHD). I risultati sono espressi come media (DS):

Didrogesterone 2,5 mg		
Parametri	D	DHD
C _{max} (ng/ml)	0,759 (0,313)	18,9 (7,22)
C _{min} (ng/ml)	0,0309 (0,0209)	-
Cav (ng/ml)	0,117 (0,0455)	-
AUC _{0-t} (ng.h/ml)	2,81 (1,09)	90,4 (44,1)

- **Distribuzione:**

Dopo somministrazione endovenosa di didrogesterone il volume di distribuzione allo stato stazionario è approssimativamente 1400 L. Il didrogesterone e il DHD sono legati alle proteine plasmatiche per più del 90%.

- **Biotrasformazione:**

Dopo somministrazione orale, il didrogesterone viene rapidamente metabolizzato a DHD. I livelli del principale metabolita attivo 20 α -diidro-didrogesterone (DHD) raggiungono un picco di circa 1,5 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di DHD sono sostanzialmente più elevati confrontati con il farmaco originario. L'AUC e il C_{max} del DHD rispetto al didrogesterone, sono nell'ordine di 40 e 25 volte rispettivamente. La durata media dell'emivita di eliminazione del didrogesterone e del DHD, varia rispettivamente dalle 5 alle 7, e dalle 14 alle 17 ore. Una caratteristica comune di tutti i metaboliti individuati, è la ritenzione della configurazione 4,6 diene-3-one del componente originale e l'assenza di 17 α -idrossilazione. Questo spiega la mancanza di attività estrogenica ed androgenica del didrogesterone.

- **Eliminazione:**

Dopo la somministrazione orale di didrogesterone marcato, in media il 63% della dose è eliminata con l'urina. La clearance plasmatica totale è di 6,4 L/min. L'escrezione è completa entro le 72 ore. Il DHD è presente nell'urina soprattutto sotto forma di acido glucuronico coniugato.

- **Dipendenza da dose e tempo:**

Le dosi farmacocinetiche singole e multiple sono lineari nel dosaggio orale compreso tra 2,5 e 10 mg.

Il confronto tra le dosi cinetiche singole e multiple mostrano che la farmacocinetica del didrogesterone e del DHD non sono cambiate come risultato del dosaggio ripetuto. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 3 giorni di trattamento.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non vi sono dati preclinici di sicurezza nella popolazione di riferimento rilevanti per il prescrittore, in aggiunta a quelli già descritti in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Valutazione del rischio ambientale (ERA):

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico. I medicinali non più necessari non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente o restituiti in farmacia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato

ipromellosa

amido di mais

silice colloidale anidra

magnesio stearato.

Rivestimento della compressa:

macrogol 3350

polivinile alcool
talco
titanio diossido (E171)
ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/Alluminio contenuto in un astuccio di cartone.

Confezioni da:

28 compresse rivestite con film.

84 compresse rivestite con film.

280 (10x28) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico. I medicinali non più necessari non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente o restituiti in farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

033639117 - " 0,5 mg/2,5 mg Compresse Rivestite Con Film " 28 Compresse In Blister Pvc/Al

033639129 - " 0,5 mg/2,5 mg Compresse Rivestite Con Film " 84 Compresse In Blister Pvc/Al

033639131 - " 0,5 mg/2,5 mg Compresse Rivestite Con Film " 280 Compresse In Blister Pvc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 18/07/2017

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Femoston 1/5 conti compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

28 compresse, ciascuna contenente 1 mg di 17 β -estradiolo (come emidrato) e 5 mg di didrogesterone.

Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato 114.7mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Compresa da 1/5 mg di colore salmone, rotonda, biconvessa, con impresso "379" su un lato (dimensioni 7 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) per il trattamento dei sintomi da carenza estrogenica in donne in postmenopausa, da più di 12 mesi.

Prevenzione dell'osteoporosi in donne in postmenopausa ad alto rischio di future fratture che presentano intolleranze o controindicazioni ad altri farmaci autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi (vedi anche paragrafo 4.4).

L'esperienza relativa al trattamento di donne oltre i 65 anni è limitata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Femoston 1/5 conti è una TOS per uso orale da assumere secondo uno schema combinato continuo.

L'estrogeno e il progesterone devono essere assunti tutti i giorni senza interruzione.

La dose è una compressa al giorno per 28 giorni di ciclo.

Femoston 1/5 conti deve essere assunto continuativamente senza interruzione tra le confezioni.

Per iniziare e proseguire il trattamento dei sintomi postmenopausali, deve essere impiegata la dose più bassa efficace per un periodo che sia il più breve possibile (vedi anche paragrafo 4.4).

Il trattamento combinato continuo può essere iniziato con Femoston 1/5 conti a seconda di quando è iniziata la menopausa e dalla gravità dei sintomi. Le donne fisiologicamente in menopausa devono iniziare il trattamento con Femoston 1/5 conti 12 mesi dopo la loro ultima mestruazione. Quando la menopausa è indotta chirurgicamente il trattamento può iniziare immediatamente.

In relazione alla risposta clinica, il dosaggio può successivamente essere adattato su base individuale.

Le pazienti in trattamento con un regime ciclico o sequenziale continuo devono completare il ciclo di terapia di 28 giorni per poi iniziare il trattamento con Femoston 1/5 conti.

Le pazienti che provengono da un'altra terapia combinata continua, possono iniziare il trattamento in qualsiasi momento.

Se si è dimenticato di assumere una dose, si deve assumere la compressa dimenticata prima possibile. Se sono già trascorse più di 12 ore, si deve continuare con la dose successiva senza assumere la compressa dimenticata. La probabilità di sanguinamenti interciclo o spotting può essere aumentata.

Femoston 1/5 conti può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Popolazione pediatrica:

Non ci sono indicazioni pertinenti per l'uso di Femoston 1/5 conti nella popolazione pediatrica.

4.3 Controindicazioni

- Cancro della mammella accertato, pregresso o sospetto
- Neoplasie estrogeno-dipendenti accertate o sospette (ad es. cancro dell'endometrio)
- Sanguinamento genitale di origine non accertata
- Iperplasia endometriale non trattata
- Tromboembolismo venoso pregresso o in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Disturbi trombofilici noti (ad es. carenza di proteina C, di proteina S o di antitrombina, vedi paragrafo 4.4)
- Patologia tromboembolica arteriosa attiva o recente (ad es. angina, infarto miocardico)
- Epatopatia acuta o storia di epatopatia, qualora gli indici di funzionalità epatica non si siano normalizzati
- Porfiria
- Ipersensibilità nota ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali la TOS deve essere iniziata solo in presenza di sintomi che influiscano negativamente sulla qualità di vita. Si deve comunque effettuare almeno ogni anno una accurata valutazione dei

rischi e dei benefici e la terapia deve proseguire solo nel caso in cui i benefici superino i rischi.

Prove relative ai rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa precoce sono limitate. Ad ogni modo, a causa del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto dei rischi e dei benefici per queste donne può essere più favorevole rispetto alle donne più anziane.

Esame medico/controlli

Prima di iniziare o ricominciare una TOS, è opportuno disporre di un'anamnesi personale e familiare completa. Su tale base sarà condotto l'esame fisico (compreso quello pelvico e del seno) e la valutazione delle controindicazioni e delle avvertenze per l'uso della terapia. Durante il trattamento si consigliano controlli periodici con frequenza e caratteristiche adattate alle esigenze individuali della donna. Le pazienti devono essere avvertite di riferire al proprio medico o al personale sanitario modificazioni avvertite nel seno (vedi "Cancro mammario" di seguito). Si deve inoltre effettuare un accurato monitoraggio del seno, compresa una appropriata diagnosi per immagine, es. una mammografia, in accordo con i programmi di controllo attualmente in uso, modificati in rapporto alle necessità cliniche individuali.

Condizioni che richiedono una supervisione

La paziente deve essere accuratamente controllata se si instaura, si è verificata in passato, e/o si è aggravata durante la gravidanza o durante precedenti trattamenti ormonali una delle condizioni di seguito indicate. Va presa in considerazione la possibilità che tali condizioni possano ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con Femoston 1/5 conti, in particolare:

- Leiomiomi (fibromi uterini) o endometriosi
- Fattori di rischio per disturbi tromboembolici (vedi oltre)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, ad es. ereditarietà di 1° grado per cancro mammario
- Ipertensione
- Malattie epatiche (ad es. adenomi epatici)
- Diabete mellito con o senza compromissione vascolare
- Colelitiasi
- Emicrania o cefalea (severa)
- Lupus eritematoso sistemico
- Storia di iperplasia endometriale (vedi oltre)
- Epilessia
- Asma
- Otosclerosi
- Meningioma

Motivi per l'immediata sospensione della terapia:

La terapia deve essere interrotta se compare una controindicazione e nelle seguenti situazioni:

- Ittero o deterioramento della funzione epatica
- Aumento significativo della pressione arteriosa
- Esordio di cefalea tipo emicrania
- Gravidanza

Iperplasia endometriale e carcinoma

- Il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale nelle pazienti con utero integro, aumenta quando gli estrogeni sono somministrati da soli per periodi prolungati. L'aumento riscontrato di rischio di cancro endometriale tra le utilizzatrici di solo estrogeno varia da 2 a 12 volte in più rispetto alle donne che non lo utilizzano, a seconda della durata del trattamento e del dosaggio dell'estrogeno (vedi paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Dopo l'interruzione del trattamento il rischio rimane elevato per almeno 10 anni.
- L'aggiunta di un progestinico somministrato ciclicamente per almeno 12 giorni al mese su un ciclo di 28 giorni o una terapia combinata continua estrogeno-progestinica nelle pazienti non isterectomizzate può prevenire il rischio eccessivo associato ad una TOS con soli estrogeni.
- Sanguinamenti interciclo e spotting possono verificarsi durante i primi cicli di trattamento. Se compaiono tali sanguinamenti interciclo o spotting dopo un certo periodo di tempo dall'inizio della terapia o continuano dopo l'interruzione del trattamento, va approfondita la causa, utilizzando anche la biopsia endometriale per escludere neoplasie dell'endometrio.

Cancro mammario

Evidenze generali dimostrano un aumento del rischio di cancro mammario nelle pazienti che assumono una TOS combinata estrogeno-progestinica o anche solo estrogenica, che dipende dalla durata del trattamento con una TOS.

Terapia combinata estrogeno-progestinica:

- Lo studio randomizzato, controllato verso placebo, "Women's Health Initiative study" (WHI), e una metanalisi di studi epidemiologici prospettici concordano nell'individuazione di un aumentato rischio di diagnosi di cancro mammario in donne in trattamento con la TOS combinata a base di estrogeni e progestinici che compare dopo circa 3 (1-4) anni (vedi paragrafo 4.8).

Terapia a base di soli estrogeni:

- Lo studio WHI ha dimostrato che il rischio di cancro mammario nelle donne isterectomizzate in trattamento con TOS a base di soli estrogeni, non aumenta. Studi osservazionali hanno riportato per lo più un leggero aumento del rischio di una diagnosi di cancro mammario che è più basso di quello riscontrato nelle utilizzatrici di terapie combinate a base di estrogeni-progestinici (vedi 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, soprattutto il trattamento estroprogestinico, aumenta la densità mammografica che può influenzare negativamente la diagnosi radiologica del cancro 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 (vedi paragrafo 4.8).

Tromboembolismo venoso

- La TOS è associata ad un rischio da 1,3 a 3 volte maggiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ad es. trombosi venosa profonda o embolia polmonare. La possibilità che si verifichi tale evento è più alta nel primo anno di TOS che non successivamente (vedi paragrafo 4.8).
- Le pazienti con stati noti di trombofilia hanno un aumentato rischio di TEV e la TOS può aumentare questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in queste pazienti (vedi paragrafo 4.3).
- I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV includono l'uso di estrogeni, età avanzata, interventi chirurgici importanti, immobilizzazioni prolungate, obesità (indice di massa corporea >30 kg/m²), periodo di gravidanza/post-parto, lupus eritematoso sistemico (LES), e cancro. Non vi è consenso circa il possibile ruolo delle vene varicose nell'ambito della TEV.

Come in tutte le pazienti in condizioni post-operatorie, deve essere data un'attenzione scrupolosa alle misure di profilassi per prevenire la TEV post-chirurgica. Quando l'immobilizzazione prolungata segue un intervento di chirurgia rilevante, si raccomanda la temporanea sospensione della TOS per un periodo di 4-6 settimane prima dell'intervento. Il trattamento potrà riprendere dopo la completa mobilizzazione della paziente.

- Nelle pazienti senza storia personale di TEV ma con un parente di primo grado con una pregressa trombosi in giovane età, i controlli devono essere proposti dopo un attento consulto riguardo i propri limiti (solo una parte dei problemi dovuti alla trombofilia possono essere identificati dai controlli).

Se nei membri della famiglia viene identificato un difetto dovuto alla trombofilia isolato con la trombosi, o se il problema è grave (ad es. antitrombina, proteina S, o carenza di proteina C o una combinazione di problemi), la TOS è controindicata.

- Le donne già in trattamento con anticoagulanti richiedono un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio nell'utilizzo della TOS.
- Se la TEV si verifica dopo l'inizio della terapia, il farmaco deve essere sospeso. Le pazienti devono essere avvertite di contattare immediatamente il loro medico se avvertono sintomi potenziali di tromboembolia (es. edema dolorante ad una gamba, dolore improvviso al torace, dispnea).

Coronaropatia (CAD)

Non vi è evidenza, in base a studi clinici controllati randomizzati, di protezione da infarto del miocardio in donne con o senza coronaropatia, in trattamento con TOS combinata a base di estrogeni-progestinici o a base di soli estrogeni.

Terapia combinata a base di estrogeni-progestinici:

Il rischio relativo di CAD durante l'uso di TOS combinata a base di estrogeni-progestinici è leggermente aumentato. Il rischio assoluto ai livelli iniziali di CAD è fortemente dipendente dall'età, il numero di casi addizionali di CAD dovuti all'utilizzo di estrogeni-progestinici è molto basso nelle donne in salute vicino alla menopausa, ma aumenta con l'avanzare dell'età.

Terapia a base di soli estrogeni:

Dati provenienti da studi clinici controllati randomizzati non evidenziano un aumentato rischio di CAD nelle pazienti isterectomizzate in trattamento con terapia a base di soli estrogeni.

Ictus ischemico

La terapia combinata a base di estrogeni-progestinici e quella a base di soli estrogeni sono associate ad un aumento fino a 1,5 volte maggiore del rischio di ictus ischemico. Il rischio relativo non cambia con l'età o il momento in cui si raggiunge la menopausa. Ad ogni modo, poiché il rischio di ictus ai livelli iniziali è fortemente dipendente dall'età, il rischio generale di ictus nelle pazienti in trattamento con TOS aumenta con l'avanzare dell'età (vedi paragrafo 4.8).

Aumenti dell'ALT

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 aumenti 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 di liquidi e quindi le pazienti con disfunzione cardiaca o renale devono essere attentamente controllate.
- Donne con ipertrigliceridemia devono essere strettamente controllate durante la terapia estrogenica sostitutiva od ormonale sostitutiva, poiché in corso di terapia estrogenica sono stati riportati rari casi di elevato aumento dei livelli dei trigliceridi tali da indurre pancreatiti.
- Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.
- Gli estrogeni determinano l'aumento della globulina che lega l'ormone tiroideo (TBG), portando all'aumento dell'ormone tiroideo totale, misurato con la proteina che lega lo iodio (PBI), dei livelli del T4 (su colonna o con metodo radio-immunologico) o dei livelli del T3 (con metodo radio-immunologico). L'assorbimento su resina del T3 è ridotto, riflettendo

l'aumento della TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 libero non risultano modificate. Altre proteine di legame possono risultare aumentate nel siero, ad es. la globulina che lega l'ormone corticoide (CBG), la globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG), causando rispettivamente l'aumento dei corticosteroidi e degli steroidi sessuali circolanti. La concentrazione di ormoni liberi o biologicamente attivi non risulta modificata. Altre proteine plasmatiche possono risultare aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

- La TOS non migliora le funzioni cognitive. Vi è qualche evidenza di un aumento del rischio di probabile demenza in donne che abbiano iniziato una TOS combinata continua o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni.
- Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.
- Questo trattamento combinato di estrogeni-progestinici non è un contraccettivo.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati eseguiti studi sulle interazioni.

L'efficacia di estrogeni e progestinici può essere ridotta:

- Il metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze in grado di causare induzione degli enzimi che metabolizzano i farmaci, in particolare degli enzimi del citocromo P450, quali gli anticonvulsivanti (ad es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) ed anti-infettivi (ad es. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).
- Ritonavir e nelfinavir, sebbene noti come potenti inibitori, al contrario mostrano proprietà inducenti, quando utilizzati in concomitanza con gli ormoni steroidei.
- Preparazioni erboristiche contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono aumentare il metabolismo di estrogeni e progestinici.
- Dal punto di vista clinico, l'aumento del metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può comportare una riduzione del loro effetto e modifiche nel profilo del sanguinamento uterino.

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 e con il regime a base di glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Femoston 1/5 conti non è indicato in gravidanza. Se si instaura una gravidanza durante la somministrazione di Femoston 1/5 conti, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

Non vi sono dati adeguati sull'uso di estradiolo/didrogesterone in donne in gravidanza. I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici, relativi all'esposizione involontaria del feto agli estrogeni e progestinici in associazione, non indicano effetti teratogenici o fetotossici.

Allattamento

Femoston 1/5 conti non è indicato durante l'allattamento.

Fertilità

Femoston 1/5 conti non è indicato durante il periodo fertile.

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

Femoston 1/5 conti non altera la capacità di guidare veicoli e/o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I più comuni effetti indesiderati riscontrati in pazienti trattate con estradiolo/didrogesterone durante studi clinici sono: cefalea, dolore addominale, dolore/dolorabilità mammaria e dolore alla schiena.

Nel corso di studi clinici (n=4929) sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati con una frequenza di seguito indicata: * Effetti indesiderati riportati da segnalazioni spontanee non osservati negli studi clinici sono stati attribuiti con la frequenza "rara":

Classificazione Organo Sistema (MedDRA)	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$
Infezioni e infestazioni		Candidosi vaginale	Disturbi che simulano la cistite	
Tumori benigni, maligni e non specificati			Aumento di dimensione dei leiomiomi	
Patologie del sistema emolinfopoietico				Anemia emolitica*
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Disturbi psichiatrici		Depressione, nervosismo	Influenza sulla libido	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emicrania, capogiro		Meningioma*
Patologie dell'occhio				Intolleranza alle lenti a contatto*, aumentata

				curvatura della cornea*
Patologie cardiache				Infarto miocardico
Patologie vascolari			Malattia vascolare periferica, vene varicose, tromboembolismo venoso*, ipertensione	Ictus*
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Nausea, vomito, distensione dell' addome (inclusa flatulenza)	Dispepsia	
Patologie epatobiliari			Funzionalità epatica anormale, talvolta con ittero, astenia e malessere, e dolore addominale, patologia della cistifellea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Reazioni allergiche cutanee ad esempio eruzione cutanea, orticaria, prurito)		Angioedema, porpora vascolare, eritema nodoso*, cloasma o melasma, che può persistere quando il farmaco è interrotto*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla schiena			Crampi alle gambe*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore/dolorabilità mammaria	Disturbi mestruali (incluso perdite post menopausale, metrorragia,	Aumento del volume mammario, sindrome premestruale	

		menorragia, oligomenorrea, mestruazioni irregolari, dismenorrea), dolore pelvico, secrezione cervicale uterina		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Condizioni asteniche (astenia, affaticamento, malessere), edema periferico		
Esami diagnostici		Aumento di peso	Diminuzione di peso	

Rischio di cancro mammario

- È stato riportato un aumento fino a 2 volte maggiore del rischio di cancro mammario, in pazienti in trattamento con TOS combinata a base di estrogeni/progestinici per più di 5 anni.
- L'aumentato rischio nelle utilizzatrici di una terapia a base di soli estrogeni è più basso di quanto riportato nelle utilizzatrici di una combinazione di estrogeni-progestinici.
- Il livello di rischio è dipendente dalla durata della terapia (vedi paragrafo 4.4).
- Le stime del rischio assoluto sulla base dei risultati del più vasto studio randomizzato controllato verso placebo (Studio WHI) e della più vasta 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/m²)

Età all'inizio Della TOS (anni)	Incidenza per 1000 pazienti che non hanno mai assunto una TOS per un periodo oltre i 5 anni (50-54 anni di età)*	Stima del rischio	Casi aggiuntivi per 1000 pazienti in trattamento con una TOS dopo 5 anni
TOS a base di soli estrogeni			
50	13,3	1,2	2,7
TOS combinata a base di estrogeni-progestinici			
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 ²) Nota: Poiché l'incidenza di base del cancro mammario differisce da paese a paese all'interno della Comunità Europea, il numero dei casi aggiuntivi di cancro mammario può anche variare			

proporzionalmente.

Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 10 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)

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

*Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)

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 Americani - Rischio aggiuntivo di cancro mammario dopo 5 anni di terapia

Range di età (anni)	Incidenza per 1000 pazienti nel braccio del placebo oltre 5 anni	Stima del rischio e 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 pazienti in trattamento con una TOS per un periodo oltre i 5 anni (95%CI)
ECE soli estrogeni			
50-79	21	0.8 (0.7 - 1.0)	-4 (-6 - 0) ^b
ECE+MAP estrogeni & progestinici [†]			
50-79	17	1.2 (1.0 - 1.5)	+4 (0 - 9)

[†] Quando l'analisi è stata ristretta a donne che non hanno assunto una TOS prima dello studio, non c'è stato un aumento del rischio apparente durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni è stato più elevato che nelle non utilizzatrici.

^b Studio WHI in donne senza utero, che non hanno mai mostrato un aumento del rischio di cancro mammario.

Rischio di cancro endometriale

Donne con utero nel periodo post-menopausale:

Il rischio di cancro endometriale è circa di 5 donne su 1000 con utero che non utilizzano una TOS.

In donne con utero, l'utilizzo di una TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato perché aumenta il rischio di cancro endometriale (vedi paragrafo 4.4). In relazione alla durata del trattamento a base di soli estrogeni e alla dose di estrogeni impiegata, l'aumento di rischio di cancro endometriale negli studi epidemiologici è variato tra 5 e 55 casi diagnosticati aggiuntivi ogni 1000 donne di età compresa tra i 50 e i 65 anni.

L'aggiunta di un progestinico ad una terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire l'aumento del rischio. Nello studio MWS l'utilizzo per 5 anni di una terapia combinata (sequenziale o continua) non aumenta 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 estro-progestinici 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 tromboembolismo venoso

La TOS è associata ad un aumento da 1.3 a 3 volte maggiore del rischio di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ad es. trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Questo tipo di evento si verifica maggiormente durante il primo anno di utilizzo di una TOS (vedi paragrafo 4.4). Di seguito i risultati degli studi WHI:

Studi WHI - Rischio aggiuntivo di TEV dopo oltre 5 anni di terapia

Range di età (anni)	Incidenza per 1000 pazienti nel braccio del placebo oltre 5 anni	Stima del rischio e 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 pazienti in trattamento con una TOS
Terapia orale a base di soli estrogeni ^c			
50-59	7	1.2 (0.6 - 2.4)	1 (-3 - 10)
Terapia orale combinata a base di estrogeni-progestinici			
50-59	4	2.3 (1.2 - 4.3)	5 (1 - 13)

^c Studio in donne senza utero

Rischio di malattia coronarica

Il rischio di malattia coronarica è leggermente aumentato nelle pazienti in trattamento con una TOS combinata a base di estrogeni-progestinici, con oltre 60 anni di età (vedi paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

L'uso di una terapia a base di soli estrogeni e quella a base di estrogeni-progestinici è associato ad un aumento relativo fino a 1.5 volte maggiore di rischio di ictus ischemico. Il rischio di ictus emorragico non è aumentato durante il trattamento con TOS.

Questo rischio relativo non è dipendente dall'età o dalla durata della terapia, ma visto che il rischio basale è fortemente età-dipendente, il rischio generale di ictus in donne che utilizzano una TOS può aumentare con l'età (vedi paragrafo 4.4).

Studi WHI combinati - Rischio aggiuntivo di ictus ischemico^d dopo oltre 5 anni di terapia

Range di età (anni)	Incidenza per 1000 pazienti nel braccio del placebo oltre 5 anni	Stima del rischio e 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 pazienti in trattamento con una TOS per un periodo
---------------------	--	---------------------------	---

			oltre i 5 anni
50-59	8	1.3 (1.1 - 1.6)	3 (1 - 5)

^d Non è stata fatta differenza tra ictus ischemico ed emorragico

Altre reazioni avverse sono state riportate in relazione al trattamento estroprogestinico

Neoplasie benigne, maligne e di natura imprecisata:

Neoplasie estrogenodipendenti sia benigne sia maligne, ad es. cancro endometriale, cancro ovarico. Aumento delle dimensioni del meningioma.

Disturbi del sistema immunitario:

Lupus eritematoso sistemico.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Ipertrigliceridemia.

Patologie del sistema nervoso:

Probabile demenza, corea, esacerbazione di epilessia.

Patologie vascolari:

Tromboembolismo arterioso.

Patologie gastrointestinali:

Pancreatite (in donne con ipertrigliceridemia pre-esistente).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Eritema multiforme.

Patologie renali e urinarie:

Incontinenza urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Variazioni del seno fibrocistico, erosione della cervice uterina.

Patologie congenite, familiari e genetiche:

Peggioramento della porfiria.

Esami diagnostici:

Ormoni tiroidei totali aumentati.

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

Sia l'estradiolo che il didrogesterone sono sostanze con bassa tossicità. In caso di sovradosaggio possono verificarsi sintomi quali nausea, vomito, dolorabilità mammaria, capogiro, dolore addominale, sonnolenza/affaticamento e ritardo

del ciclo mestruale. È improbabile che si renda necessario un trattamento specifico o sintomatico.

Popolazione pediatrica:

Questa informazione è applicabile anche nel caso di sovradosaggio nei bambini.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: apparato urogenitale e ormoni sessuali, progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse. Il codice ATC è G03FA14.

Estradiolo

Il principio attivo, 17 β -estradiolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Esso integra la perdita di produzione estrogenica nelle donne in postmenopausa ed allevia i sintomi menopausali. Gli estrogeni prevengono la perdita ossea successiva a menopausa o ovariectomia.

Didrogesterone

Il didrogesterone è un progestinico attivo oralmente che ha un'attività paragonabile ad un progestinico somministrato per via parenterale.

Poiché gli estrogeni promuovono la proliferazione dell'endometrio, la somministrazione di soli estrogeni aumenta il rischio di iperplasia e cancro endometriale. L'aggiunta di un progestinico riduce fortemente il rischio indotto dagli estrogeni di iperplasia endometriale in donne non isterectomizzate.

Informazioni da studi clinici

- Miglioramento dei sintomi da carenza estrogenica e delle caratteristiche del sanguinamento
- Miglioramento dei sintomi menopausali raggiunto nelle prime settimane di trattamento.

L'amenorrea (assenza di sanguinamento o spotting) si verifica nell'88% delle donne dopo 10-12 mesi di trattamento.

Sanguinamenti e/o spotting compaiono nel 15% delle donne durante i primi tre mesi di trattamento e nel 12% durante il 10°-12° mese di trattamento.

Prevenzione dell'osteoporosi:

La carenza estrogenica in menopausa è associata ad un aumento del turn-over osseo e alla riduzione della massa ossea. L'effetto degli estrogeni sulla densità minerale ossea è dose dipendente. L'azione protettiva risulta efficace fino a quando viene continuato il trattamento. Dopo la sospensione del trattamento, la massa ossea continua ad essere persa ad una velocità simile a quella delle donne non trattate.

Evidenze dallo studio WHI e da studi di metanalisi hanno dimostrato come l'utilizzo corrente di TOS, a base di soli estrogeni o con l'associazione ad un progestinico - somministrato a donne per lo più sane - riduca il rischio di fratture osteoporotiche dell'anca, vertebrali o di altri distretti. La TOS può

inoltre prevenire le fratture in donne con una bassa densità ossea e/o in presenza di una diagnosi di osteoporosi, ma l'evidenza in questo caso è limitata.

Dopo un anno di trattamento con Femoston 1/5 conti, l'aumento della densità minerale

ossea (BMD) delle vertebre lombari è del $4.0\% \pm 3.4$ (media \pm DS).

La percentuale delle donne che conservano o aumentano la BMD nell'area lombare durante il trattamento è del 90%.

Femoston 1/5 conti ha dimostrato il suo effetto anche nella BMD dell'anca. L'aumento dopo un anno è del $1.5\% \pm 4.5$ (media \pm DS) per il collo del femore, del $3.7\% \pm 6.0$ (media \pm DS) a livello del trocantere e del $2.1\% \pm 7.2$ (media \pm DS) per il triangolo di Ward. La percentuale di donne che conservano o aumentano la BMD nei tre diversi distretti dell'anca durante il trattamento è del 71.66 e dell'81% rispettivamente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Estradiolo

- Assorbimento:

L'assorbimento dell'estradiolo dipende dalla grandezza delle particelle: l'estradiolo micronizzato è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale.

La seguente tabella fornisce i valori farmacocinetici medi allo stato stazionario di estradiolo (E2), estrone (E1) e estrone solfato (E1S) per ciascuna dose di estradiolo micronizzato. I risultati sono espressi come media (DS):

Estradiolo 1 mg				
Parameters	E2	E1	Parameters	E1S
Cmax (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	Cmax (ng/ml)	9.3 (3.9)
Cmin (pg/ml)	18.6 (9.4)	114 (50)	Cmin (ng/mL)	2.099 (1.340)
Cav (pg/ml)	30.1 (11.0)	194 (72)	Cav (ng/mL)	4.695 (2.350)
AUC ₀₋₂₄ pg.h/ml)	725 (270)	4767 (1857)	AUC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	112.7 (55.1)

- Distribuzione:

Gli estrogeni possono trovarsi sia non legati sia legati. Circa il 98-99% della dose di estradiolo si lega alle proteine del plasma, di cui circa il 30-52% all'albumina e circa il 46-69% alla globulina legante l'ormone sessuale (SHBG).

- Biotrasformazione:

Dopo la somministrazione orale, l'estradiolo viene ampiamente metabolizzato. I principali metaboliti, non coniugati e coniugati, sono l'estrone e l'estrone solfato. Questi metaboliti possono contribuire all'attività estrogenica, sia direttamente sia dopo riconversione in estradiolo. L'estrone solfato può subire una circolazione enteroepatica.

- Eliminazione:

Attraverso le urine, i principali componenti sono i glucuronidi di estrone e estradiolo. L'emivita di eliminazione è tra 10-16 ore.

Gli estrogeni sono secreti nel latte materno.

- Dipendenza da dose e tempo:

Dopo la somministrazione orale giornaliera di Femoston, la concentrazione di estradiolo ha raggiunto uno stato stazionario dopo circa 5 giorni. Generalmente, le concentrazioni allo stato stazionario sembrano essere raggiunte dopo 8-11 giorni di trattamento.

Didrogesterone

- Assorbimento:

Dopo la somministrazione orale, il didrogesterone viene assorbito rapidamente con una T_{max} tra 0.5 e 2.5 ore. La biodisponibilità assoluta di didrogesterone (dose orale di 20 mg verso infusione endovenosa di 7.8 mg) è del 28 %.

La seguente tabella fornisce i valori farmacocinetici medi allo stato stazionario di didrogesterone (D) e diidrodidrogesterone (DHD). I risultati sono espressi come media (DS):

Didrogesterone 5 mg		
Parameters	D	DHD
C_{max} (ng/ml)	0.90 (0.59)	24.68 (10.89)
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	1.55 (1.08)	98.37 (3.21)
AUC_{inf} (ng.h/ml)	-	121.36 (63.63)

- Distribuzione:

Dopo somministrazione endovenosa di didrogesterone il volume di distribuzione allo stato stazionario è approssimativamente 1400L. Il didrogesterone e il DHD sono legati alle proteine plasmatiche per più del 90%.

- Biotrasformazione:

Dopo somministrazione orale, il didrogesterone viene rapidamente metabolizzato al DHD. I livelli del principale metabolita attivo 20 α -diidrodidrogesterone (DHD) raggiungono un picco di circa 1.5 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di DHD sono sostanzialmente più elevati confrontati con il farmaco originario. L'AUC e il C_{max} del DHD rispetto al didrogesterone, sono nell'ordine di 40 e 25 volte rispettivamente. La durata media dell'emivita di eliminazione del didrogesterone e del DHD, varia rispettivamente dalle 5 alle 7, e dalle 14 alle 17 ore. Una caratteristica comune di tutti i metaboliti individuati, è la ritenzione della configurazione 4,6 diene-3-one del componente originale e l'assenza di 17 α -idrossilazione. Questo spiega la mancanza di attività estrogenica ed androgenica del didrogesterone.

- Eliminazione:

Dopo la somministrazione orale di didrogesterone marcato, in media il 63% della dose è eliminata con l'urina. La clearance plasmatica totale è di 6.4 L/min. L'escrezione è completa entro le 72 ore. Il DHD è presente nell'urina soprattutto sotto forma di acido glucuronico coniugato.

- Dipendenza da dose e tempo:

Le dosi farmacocinetiche singole e multiple sono lineari nel dosaggio orale compreso tra 2.5 e 10 mg.

Il confronto tra le dosi cinetiche singole e multiple mostrano che la farmacocinetica del didrogesterone e del DHD non sono cambiate come risultato del dosaggio ripetuto. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 3 giorni di trattamento.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non vi sono dati preclinici di sicurezza nella popolazione di riferimento rilevanti per il prescrittore in aggiunta a quelli già descritti in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Valutazione del rischio ambientale (ERA):

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico. I medicinali non più necessari non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente o restituiti in farmacia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, ipromellosa, amido di mais, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

Rivestimento della compressa: ipromellosa, macrogol 400, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo e rosso (E172).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione da 14, 28, 84 (3 blister da 28) o 280 (10 blister da 28) compresse in blister di PVC-Alluminio.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico. I medicinali non più necessari non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente o restituiti in farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15

DUBLIN

Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

033639079 - "1/5 conti compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/AL

033639081 - "1/5 conti compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/AL

033639093 - "1/5 conti compresse rivestite con film" 280 (10x28) compresse in blister PVC/AL

033639105 - "1/5 conti compresse rivestite con film" 84 (3x28) compresse in blister PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07/07/01

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

3. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Femoston 1/10, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

14 compresse, ciascuna contenente 1 mg di 17 β -estradiolo (come emiidrato) e 14 compresse, ciascuna contenente 1 mg di 17 β -estradiolo (come emiidrato) e 10 mg di didrogesterone.

Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato 119,1 mg (compressa rivestita con film bianca) e 110,2 mg (compressa rivestita con film grigia).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Compresse rotonde, biconvesse, con impresso "379" su un lato (dimensioni 7 mm).

Compresse bianche da 1 mg e compresse grigie da 1/10 mg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) per i sintomi da carenza estrogenica in donne in postmenopausa, da più di 6 mesi.

Prevenzione dell'osteoporosi in donne in postmenopausa ad alto rischio di future fratture che presentano intolleranze o controindicazioni ad altri farmaci autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi (vedi anche paragrafo 4.4). L'esperienza relativa al trattamento di donne oltre i 65 anni è limitata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Femoston 1/10 è una TOS per uso orale da assumere secondo uno schema continuo sequenziale.

L'estrogeno è dosato continuamente. Il progesterone è aggiunto per gli ultimi 14 giorni del ciclo di 28 giorni, in maniera consecutiva.

Il trattamento inizia con 1 compressa bianca al giorno per i primi 14 giorni seguita da 1 compressa grigia per i successivi 14 giorni, come indicato sul retro del blister.

Femoston 1/10 deve essere assunto continuamente senza interruzione tra le confezioni.

Per iniziare e proseguire il trattamento dei sintomi postmenopausali, deve essere impiegata la dose più bassa efficace per un periodo che sia il più breve possibile (vedi anche paragrafo 4.4).

In generale, il trattamento combinato sequenziale deve iniziare con Femoston 1/10.

In relazione alla risposta clinica, il dosaggio può successivamente essere adattato su base individuale.

Le pazienti in trattamento con un regime ciclico o sequenziale continuo devono completare il ciclo di terapia di 28 giorni per poi iniziare il trattamento con Femoston 1/10.

Le pazienti che provengono da un'altra terapia combinata continua, possono iniziare il trattamento in qualsiasi momento.

Se si è dimenticato di assumere una dose, si deve assumere la compressa dimenticata prima possibile. Se sono già trascorse più di 12 ore, si deve continuare con la dose successiva senza assumere la compressa dimenticata. La probabilità di sanguinamenti interciclo o spotting può essere aumentata.

Femoston 1/10 può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Popolazione pediatrica:

Non ci sono indicazioni pertinenti per l'uso di Femoston 1/10 nella popolazione pediatrica.

4.3 Controindicazioni

- Cancro della mammella accertato, pregresso o sospetto
- Neoplasie estrogeno-dipendenti accertate o sospette (ad es. cancro dell'endometrio)
- Sanguinamento genitale di origine non accertata
- Iperplasia endometriale non trattata

- Tromboembolismo venoso pregresso o in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Disturbi trombofilici noti (ad es. carenza di proteina C, di proteina S o di antitrombina, vedi paragrafo 4.4)
- Patologia tromboembolica arteriosa attiva o recente (ad es. angina, infarto miocardico)
- Epatopatia acuta o storia di epatopatia, qualora gli indici di funzionalità epatica non si siano normalizzati
- Porfiria
- Ipersensibilità nota ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali la TOS deve essere iniziata solo in presenza di sintomi che influiscano negativamente sulla qualità di vita. Si deve comunque effettuare almeno ogni anno una accurata valutazione dei rischi e dei benefici e la terapia deve proseguire solo nel caso in cui i benefici superino i rischi.

Prove relative ai rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa precoce sono limitate. Ad ogni modo, a causa del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto dei rischi e dei benefici per queste donne può essere più favorevole rispetto alle donne più anziane.

Esame medico/controlli

Prima di iniziare o ricominciare una TOS, è opportuno disporre di una anamnesi personale e familiare completa. Su tale base sarà condotto l'esame fisico (compreso quello pelvico e del seno) e la valutazione delle controindicazioni e delle avvertenze per l'uso della terapia. Durante il trattamento si consigliano controlli periodici con frequenza e caratteristiche adattate alle esigenze individuali della donna. Le pazienti devono essere avvertite di riferire al proprio medico o al personale sanitario modificazioni avvertite nel seno (vedi "Cancro mammario" di seguito). Si deve inoltre effettuare un accurato monitoraggio del seno, compresa una appropriata diagnosi per immagine, es. una mammografia, in accordo con i programmi di controllo attualmente in uso, modificati in rapporto alle necessità cliniche individuali.

Condizioni che richiedono una supervisione

La paziente deve essere accuratamente controllata se si instaura, si è verificata in passato, e/o si è aggravata durante la gravidanza o durante precedenti trattamenti ormonali una delle condizioni di seguito indicate. Va presa in considerazione la possibilità che tali condizioni possano ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con Femoston 1/10, in particolare:

- Leiomiomi (fibromi uterini) o endometriosi
- Fattori di rischio per disturbi tromboembolici (vedi oltre)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, ad es. ereditarietà di 1° grado per cancro mammario
- Ipertensione
- Malattie epatiche (ad es. adenomi epatici)
- Diabete mellito con o senza compromissione vascolare

- Colelitiasi
- Emicrania o cefalea (severa)
- Lupus eritematoso sistemico
- Storia di iperplasia endometriale (vedi oltre)
- Epilessia
- Asma
- Otosclerosi
- Meningioma

Motivi per l'immediata sospensione della terapia

La terapia deve essere interrotta se compare una controindicazione e nelle seguenti situazioni:

- Ittero o deterioramento della funzione epatica
- Aumento significativo della pressione arteriosa
- Esordio di cefalea tipo emicrania
- Gravidanza

Iperplasia endometriale e carcinoma

- Il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale nelle pazienti con utero integro, aumenta quando gli estrogeni sono somministrati da soli per periodi prolungati. L'aumento riscontrato di rischio di cancro endometriale tra le utilizzatrici di solo estrogeno varia da 2 a 12 volte in più rispetto alle donne che non lo utilizzano, a seconda della durata del trattamento e del dosaggio dell'estrogeno (vedi paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Dopo l'interruzione del trattamento il rischio rimane elevato per almeno 10 anni.
- L'aggiunta di un progestinico somministrato ciclicamente per almeno 12 giorni al mese su un ciclo di 28 giorni o una terapia combinata continua estrogeno-progestinica nelle pazienti non isterectomizzate può prevenire il rischio eccessivo associato ad una TOS con soli estrogeni.
- Sanguinamenti interciclo e spotting possono verificarsi durante i primi cicli di trattamento. Se compaiono sanguinamenti interciclo o spotting dopo un certo periodo di tempo dall'inizio della terapia o continuano dopo l'interruzione del trattamento, va approfondita la causa, utilizzando anche la biopsia endometriale per escludere neoplasie dell'endometrio.

Cancro mammario

Evidenze generali dimostrano un aumento del rischio di cancro mammario nelle pazienti che assumono una TOS combinata estrogeno-progestinica o anche solo estrogenica, che dipende dalla durata del trattamento con una TOS.

Terapia combinata estrogeno-progestinica:

- Lo studio randomizzato, controllato verso placebo, "Women's Health Initiative study" (WHI), e una metanalisi di studi epidemiologici prospettici concordano nell'individuazione di un aumentato rischio di diagnosi di cancro mammario in donne in trattamento con la TOS combinata a base di estrogeni e progestinici che compare dopo circa 3 (1-4) anni (vedi paragrafo 4.8).

Terapia a base di soli estrogeni:

- Lo studio WHI ha dimostrato che il rischio di cancro mammario nelle donne isterectomizzate in trattamento con TOS a base di soli estrogeni, non aumenta. Studi osservazionali hanno riportato per lo più un leggero aumento del rischio di una diagnosi di cancro mammario che è più basso di quello riscontrato nelle utilizzatrici di terapie combinate a base di estrogeni-progestinici (vedi 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.

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 (vedi paragrafo 4.8).

Tromboembolismo venoso

- La TOS è associata ad un rischio da 1,3 a 3 volte maggiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ad es. trombosi venosa profonda o embolia polmonare. La possibilità che si verifichi tale evento è più alta nel primo anno di TOS che non successivamente (vedi paragrafo 4.8).
- Le pazienti con stati noti di trombofilia hanno un aumentato rischio di TEV e la TOS può aumentare questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in queste pazienti (vedi paragrafo 4.3).
- I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV includono l'uso di estrogeni, età avanzata, interventi chirurgici importanti, immobilizzazioni prolungate, obesità (indice di massa corporea >30 kg/m²), periodo di gravidanza/post-parto, lupus eritematoso sistemico (LES), e cancro. Non vi è consenso circa il possibile ruolo delle vene varicose nell'ambito della TEV.

Come in tutte le pazienti in condizioni post-operatorie, deve essere data un'attenzione scrupolosa alle misure di profilassi per prevenire la TEV post-chirurgica. Quando l'immobilizzazione prolungata segue un intervento di chirurgia rilevante, si raccomanda la temporanea sospensione della TOS per un periodo di 4-6 settimane prima dell'intervento. Il trattamento potrà riprendere dopo la completa mobilizzazione della paziente.

- Nelle pazienti senza storia personale di TEV ma con un parente di primo grado con una pregressa trombosi in giovane età, i controlli devono essere proposti dopo un attento consulto riguardo i propri limiti (solo una parte dei problemi dovuti alla trombofilia possono essere identificati dai controlli).

Se nei membri della famiglia viene identificato un difetto dovuto alla trombofilia isolato con la trombosi, o se il problema è grave (ad es. antitrombina, proteina S, o carenza di proteina C o una combinazione di problemi), la TOS è controindicata.

- Le donne già in trattamento con anticoagulanti richiedono un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio nell'utilizzo della TOS.
- Se la TEV si verifica dopo l'inizio della terapia, il farmaco deve essere sospeso. Le pazienti devono essere avvertite di contattare immediatamente il loro medico se avvertono sintomi potenziali di tromboembolia (es. edema dolorante ad una gamba, dolore improvviso al torace, dispnea).

Coronaropatia (CAD)

Non vi è evidenza, in base a studi clinici controllati randomizzati, di protezione da infarto del miocardio in donne con o senza coronaropatia, in trattamento con TOS combinata a base di estrogeni-progestinici o a base di soli estrogeni.

Terapia combinata a base di estrogeni-progestinici:

Il rischio relativo di CAD durante l'uso di TOS combinata a base di estrogeni-progestinici è leggermente aumentato. Il rischio assoluto ai livelli iniziali di CAD è fortemente dipendente dall'età, il numero di casi addizionali di CAD dovuti all'utilizzo di estrogeni-progestinici è molto basso nelle donne in salute vicino alla menopausa, ma aumenta con l'avanzare dell'età.

Terapia a base di soli estrogeni:

Dati provenienti da studi clinici controllati randomizzati non evidenziano un aumentato rischio di CAD nelle pazienti isterectomizzate in trattamento con terapia a base di soli estrogeni.

Ictus ischemico

La terapia combinata a base di estrogeni-progestinici e quella a base di soli estrogeni sono associate ad un aumento fino a 1,5 volte maggiore del rischio di ictus ischemico. Il rischio relativo non cambia con l'età o il momento in cui si raggiunge la menopausa. Ad ogni modo, poiché il rischio di ictus ai livelli iniziali è fortemente dipendente dall'età, il rischio generale di ictus nelle pazienti in trattamento con TOS aumenta con l'avanzare dell'età (vedi paragrafo 4.8).

Aumenti dell'ALT

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 aumenti 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 di liquidi e quindi le pazienti con disfunzione cardiaca o renale devono essere attentamente controllate.
- Donne con ipertrigliceridemia devono essere strettamente controllate durante la terapia estrogenica sostitutiva od ormonale sostitutiva, poiché in corso di terapia estrogenica sono stati riportati rari casi di elevato aumento dei livelli dei trigliceridi tali da indurre pancreatiti.
- Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.
- Gli estrogeni determinano l'aumento della globulina che lega l'ormone tiroideo (TBG), portando all'aumento dell'ormone tiroideo totale, misurato con la proteina che lega lo iodio (PBI), dei livelli del T4 (su colonna o con metodo radio-immunologico) o dei livelli del T3 (con metodo radio-immunologico). L'assorbimento su resina del T3 è ridotto, riflettendo l'aumento della TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 libero non risultano modificate. Altre proteine di legame possono risultare aumentate nel siero, ad es. la globulina che lega l'ormone corticoide (CBG), la globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG), causando rispettivamente l'aumento dei corticosteroidi e degli steroidi sessuali circolanti. La concentrazione di ormoni liberi o biologicamente attivi non risulta modificata. Altre proteine plasmatiche possono risultare aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).
- La TOS non migliora le funzioni cognitive. Vi è qualche evidenza di un aumento del rischio di probabile demenza in donne che abbiano iniziato una TOS combinata continua o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni.
- Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo trattamento combinato di estrogeni-progestinici non è un contraccettivo.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati eseguiti studi sulle interazioni.

L'efficacia di estrogeni e progestinici può essere ridotta:

- Il metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze in grado di causare induzione degli enzimi che metabolizzano i farmaci, in particolare degli enzimi del citocromo P450, quali gli anticonvulsivanti (ad es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) ed anti-infettivi (ad es. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).
- Ritonavir e nelfinavir, sebbene noti come potenti inibitori, al contrario mostrano proprietà inducenti, quando utilizzati in concomitanza con gli ormoni steroidei.
- Preparazioni erboristiche contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono aumentare il metabolismo di estrogeni e progestinici.
- Dal punto di vista clinico, l'aumento del metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può comportare una riduzione del loro effetto e modifiche nel profilo del sanguinamento uterino.

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 e con il regime a base di glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Femoston 1/10 non è indicato in gravidanza. Se si instaura una gravidanza durante la somministrazione di Femoston 1/10, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

Non vi sono dati adeguati sull'uso di estradiolo/didrogesterone in donne in gravidanza. I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici, relativi all'esposizione involontaria del feto agli estrogeni e progestinici, non indicano effetti teratogenici o fetotossici.

Allattamento

Femoston 1/10 non è indicato durante l'allattamento.

Fertilità

Femoston 1/10 non è indicato durante il periodo fertile.

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

Femoston 1/10 non altera la capacità di guidare veicoli e/o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I più comuni effetti indesiderati riscontrati in pazienti trattate con estradiolo/didrogesterone durante studi clinici sono: cefalea, dolore addominale, dolore/dolorabilità mammaria e dolore alla schiena.

Nel corso di studi clinici (n=4929) sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati con una frequenza di seguito indicata: * Effetti indesiderati riportati da segnalazioni spontanee non osservati negli studi clinici sono stati attribuiti con la frequenza "rara":

Classificazione Organo Sistema (MedDRA)	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$
Infezioni e infestazioni		Candidosi vaginale	Disturbi che simulano la cistite	
Tumori benigni, maligni e non			Aumento di dimensione	

specificati			dei leiomiomi	
Patologie del sistema emolinfopoietico				Anemia emolitica*
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Disturbi psichiatrici		Depressione, nervosismo	Influenza sulla libido	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emicrania, capogiro		Meningioma*
Patologie dell'occhio				Intolleranza alle lenti a contatto*, aumentata curvatura della cornea*
Patologie cardiache				Infarto miocardico
Patologie vascolari			Malattia vascolare periferica, vene varicose, tromboembolismo venoso*, ipertensione	Ictus*
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Nausea, vomito, distensione addominale (inclusa flatulenza)	Dispepsia	
Patologie epatobiliari			Funzionalità epatica anormale, talvolta con ittero, astenia o malessere, e dolore addominale, patologia della cistifellea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Reazioni allergiche cutanee (ad esempio eruzione cutanea, orticaria, prurito)		Angioedema, porpora vascolare, eritema nodoso*, cloasma o melasma, che può

				persistere quando il farmaco è interrotto*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla schiena			Crampi alle gambe*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore/dolorabilità mammaria	Disturbi mestruali (incluso perdite post menopausale, metrorragia, menorragia, oligomenorrea, mestruazioni irregolari, dismenorrea), dolore pelvico, secrezione cervicale uterina	Aumento del volume mammario, sindrome premestruale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Condizioni asteniche (astenia, affaticamento, malessere), edema periferico		
Esami diagnostici		Aumento di peso	Diminuzione di peso	

Rischio di cancro mammario

- È stato riportato un aumento fino a 2 volte maggiore del rischio di cancro mammario, in pazienti in trattamento con TOS combinata a base di estrogeni/progestinici per più di 5 anni.
- L'aumentato rischio nelle utilizzatrici di una terapia a base di soli estrogeni è più basso di quanto riportato nelle utilizzatrici di una combinazione di estrogeni-progestinici.
- Il livello di rischio è dipendente dalla durata della terapia (vedi paragrafo 4.4).
- Le stime del rischio assoluto sulla base dei risultati del più vasto studio randomizzato controllato verso placebo (Studio WHI) e della più vasta 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/m²)

Età all'inizio Della TOS (anni)	Incidenza per 1000 pazienti che non hanno mai assunto una TOS per un periodo oltre i 5 anni (50-54anni di età)*	Stima del rischio	Casi aggiuntivi per 1000 pazienti in trattamento con una TOS per un periodo oltre i 5 anni (95%CI)
TOS a base di soli estrogeni			
50	13,3	1,2	2,7
TOS combinata a base di estrogeni-progestinici			
50	13,3	1,6	8,0

* Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 in donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²) Nota: Poiché l'incidenza di base del cancro mammario differisce da paese a paese all'interno della Comunità Europea, il numero dei casi aggiuntivi di cancro mammario può anche variare proporzionalmente.

Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 10 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)

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

*Tratto dai tassi di incidenza al basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)

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 Americani - Rischio aggiuntivo di cancro mammario dopo 5 anni di terapia

Range di età (anni)	Incidenza per 1000 pazienti nel braccio del placebo oltre 5 anni	Stima del rischio e 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 pazienti in trattamento con una TOS per un periodo oltre i 5 anni (95%CI)
ECE soli estrogeni			
50-79	21	0.8 (0.7 - 1.0)	-4 (-6 - 0) ^b
ECE+MAP estrogeni & progestinici [‡]			
50-79	17	1.2 (1.0 - 1.5)	+4 (0 - 9)

[‡] Quando l'analisi è stata ristretta a donne che non hanno assunto una TOS prima dello studio, non c'è stato un aumento del rischio apparente durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni è stato più elevato che nelle non utilizzatrici.

^b Studio WHI in donne senza utero, che non hanno mai mostrato un aumento del rischio di cancro mammario.

Rischio di cancro endometriale

Donne con utero nel periodo post-menopausale:

Il rischio di cancro endometriale è circa di 5 donne su 1000 con utero che non utilizzano una TOS.

In donne con utero, l'utilizzo di una TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato perché aumenta il rischio di cancro endometriale (vedi paragrafo 4.4). In relazione alla durata del trattamento a base di soli estrogeni e alla dose di estrogeni impiegata, l'aumento di rischio di cancro endometriale negli studi epidemiologici è variato tra 5 e 55 casi diagnosticati aggiuntivi ogni 1000 donne di età compresa tra i 50 e i 65 anni.

L'aggiunta di un progestinico ad una terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire l'aumento del rischio. Nello studio MWS l'utilizzo per 5 anni di una terapia combinata (sequenziale o continua) non aumenta 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 estro-progestinici 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 tromboembolismo venoso

La TOS è associata ad un aumento da 1.3 a 3 volte maggiore del rischio di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ad es. trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Questo tipo di evento si verifica maggiormente durante il primo anno di utilizzo di una TOS (vedi paragrafo 4.4). Di seguito i risultati degli studi WHI:

Studi WHI - Rischio aggiuntivo di TEV dopo oltre 5 anni di terapia

Range di età (anni)	Incidenza per 1000 pazienti nel braccio del placebo oltre 5 anni	Stima del rischio e 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 pazienti in trattamento con una TOS
Terapia orale a base di soli estrogeni ^c			
50-59	7	1.2 (0.6 - 2.4)	1 (-3 - 10)
Terapia orale combinata a base di estrogeni-progestinici			
50-59	4	2.3 (1.2 - 4.3)	5 (1 - 13)

^c Studio in donne senza utero

Rischio di malattia coronarica

Il rischio di malattia coronarica è leggermente aumentato nelle pazienti in trattamento con una TOS combinata a base di estrogeni-progestinici, con oltre 60 anni di età (vedi paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

L'uso di una terapia a base di soli estrogeni e quella a base di estrogeni-progestinici è associato ad un aumento relativo fino a 1.5 volte maggiore di rischio di ictus ischemico. Il rischio di ictus emorragico non è aumentato durante il trattamento con TOS.

Questo rischio relativo non è dipendente dall'età o dalla durata della terapia, ma visto che il rischio basale è fortemente età-dipendente, il rischio generale di ictus in donne che utilizzano una TOS può aumentare con l'età (vedi paragrafo 4.4).

Studi WHI combinati - Rischio aggiuntivo di ictus ischemico^d dopo oltre 5 anni di terapia

Range di età (anni)	Incidenza per 1000 pazienti nel braccio del placebo oltre 5 anni	Stima del rischio e 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 pazienti in trattamento con una TOS per un periodo oltre i 5 anni
50-59	8	1.3 (1.1 - 1.6)	3 (1 - 5)

^d Non è stata fatta differenza tra ictus ischemico ed emorragico

Altre reazioni avverse sono state riportate in relazione al trattamento estrogenico:

Neoplasie benigne, maligne e di natura imprecisata:

Neoplasie estrogenodipendenti sia benigne sia maligne, ad es. cancro endometriale, cancro ovarico. Aumento delle dimensioni del meningioma.

Disturbi del sistema immunitario:

Lupus eritematoso sistemico.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Ipertrigliceridemia.

Patologie del sistema nervoso:

Probabile demenza, corea, esacerbazione di epilessia.

Patologie vascolari:

Tromboembolismo arterioso.

Patologie gastrointestinali:

Pancreatite (in donne con ipertrigliceridemia pre-esistente).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Eritema multiforme.

Patologie renali e urinarie:

Incontinenza urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:
Variazioni del seno fibrocistico, erosione della cervice uterina.

Patologie congenite, familiari e genetiche:
Peggioramento della porfiria.

Esami diagnostici:
Ormoni tiroidei totali aumentati.

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

Sia l'estradiolo sia il didrogesterone sono sostanze con bassa tossicità. In caso di sovradosaggio possono verificarsi sintomi quali nausea, vomito, dolorabilità mammaria, capogiro, dolore addominale, sonnolenza/affaticamento e ritardo del ciclo mestruale. È improbabile che si renda necessario un trattamento specifico o sintomatico.

Popolazione pediatrica:
Questa informazione è applicabile anche nel caso di sovradosaggio nei bambini.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: apparato urogenitale e ormoni sessuali, progestinici ed estrogeni, preparati sequenziali. Il codice ATC è G03FB08.

Estradiolo

Il principio attivo, 17 β -estradiolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Esso integra la perdita di produzione estrogenica nelle donne in postmenopausa ed allevia i sintomi menopausali. Gli estrogeni prevengono la perdita ossea successiva a menopausa o ovariectomia.

Didrogesterone

Il didrogesterone è un progestinico attivo oralmente che ha un'attività paragonabile ad un progestinico somministrato per via parenterale. Poiché gli estrogeni promuovono la proliferazione dell'endometrio, la somministrazione di soli estrogeni aumenta il rischio di iperplasia e cancro endometriale. L'aggiunta di un progestinico riduce fortemente il rischio indotto dagli estrogeni di iperplasia endometriale in donne non isterectomizzate.

Informazioni da studi clinici

- Miglioramento dei sintomi da carenza estrogenica e delle caratteristiche del sanguinamento
- Miglioramento dei sintomi menopausali raggiunto nelle prime settimane di trattamento

Nel 76% delle donne in trattamento con Femoston 1/10 si verifica un regolare sanguinamento ciclico con una durata media di 5 giorni. Il sanguinamento ciclico normalmente inizia il giorno dell'assunzione dell'ultima pillola della fase progestinica (giorno 28 del ciclo). Sanguinamenti interciclo e/o spotting compaiono nel 23% circa delle donne durante i primi 3 mesi di terapia e nel 15% delle donne durante 10-12 mesi di trattamento. L'amenorrea (assenza di sanguinamento o spotting) compare nel 21% dei cicli durante il primo anno di trattamento.

- Prevenzione dell'osteoporosi:

La carenza estrogenica in menopausa è associata ad un aumento del turn-over osseo e alla riduzione della massa ossea. L'effetto degli estrogeni sulla densità minerale ossea è dose dipendente. L'azione protettiva risulta efficace fino a quando viene continuato il trattamento. Dopo la sospensione del trattamento, la massa ossea continua ad essere persa ad una velocità simile a quella delle donne non trattate.

Evidenze dallo studio WHI e da studi di metanalisi hanno dimostrato come l'utilizzo corrente di TOS, a base di soli estrogeni o con associazione ad un progestinico - somministrato a donne per lo più sane - riduca il rischio di fratture osteoporotiche dell'anca, vertebrali o di altri distretti. La TOS può inoltre prevenire le fratture in donne con una bassa densità ossea e/o in presenza di una diagnosi di osteoporosi, ma l'evidenza in questo caso è limitata.

Per Femoston 1/10, l'aumento della densità minerale ossea (BMD) delle vertebre lombari è del $5.2\% \pm 3.8\%$ (media \pm DS), e la percentuale delle donne che non presentano variazioni o aumentano la BMD nell'area lombare è del 93.0%.

Femoston 1/10 ha dimostrato il suo effetto anche nella BMD dell'anca. L'aumento dopo due anni di trattamento con Femoston 1/10 è del $2.7\% \pm 4.2\%$ (media \pm DS) per il collo del femore, del $3.5\% \pm 5.0$ (media \pm DS) a livello del trocantere e $2.7\% \pm 6.7\%$ (media \pm DS) per il triangolo di Ward. La percentuale di donne che conservano o aumentano la BMD nei tre diversi distretti dell'anca dopo trattamento con Femoston 1/10 è del 67-78%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Estradiolo

- Assorbimento

L'assorbimento dell'estradiolo dipende dalla grandezza delle particelle: l'estradiolo micronizzato è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale.

La seguente tabella fornisce i valori farmacocinetici medi allo stato stazionario di estradiolo (E2), estrone (E1) e estrone solfato (E1S) per ciascuna dose di estradiolo micronizzato. I risultati sono espressi come media (DS):

Estradiolo 1 mg				
Parameters	E2	E1	Parameters	E1S
Cmax (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	Cmax (ng/ml)	9.3 (3.9)
Cmin (pg/ml)	18.6 (9.4)	114 (50)	Cmin (ng/ml)	2.099 (1.340)
Cav (pg/mL)	30.1 (11.0)	194 (72)	Cav (ng/mL)	4.695 (2.350)
AUC ₀₋₂₄ (pg.h/mL)	725 (270)	4767 (1857)	AUC ₀₋₂₄ (ng.h/mL)	112.7 (55.1)

- **Distribuzione:**

Gli estrogeni possono trovarsi sia non legati sia legati. Circa il 98-99% della dose di estradiolo si lega alle proteine del plasma, di cui circa il 30-52% all'albumina e circa il 46-69% alla globulina legante l'ormone sessuale (SHBG).

- **Biotrasformazione:**

Dopo la somministrazione orale, l'estradiolo viene ampiamente metabolizzato. I principali metaboliti, non coniugati e coniugati, sono l'estrone e l'estrone solfato. Questi metaboliti possono contribuire all'attività estrogenica, sia direttamente sia dopo riconversione in estradiolo. L'estrone solfato può subire una circolazione enteroepatica.

- **Eliminazione:**

Attraverso le urine, i principali componenti sono i glucuronidi di estrone e estradiolo. L'emivita di eliminazione è tra 10-16 ore. Gli estrogeni sono secreti nel latte materno.

- **Dipendenza da dose e tempo:**

Dopo la somministrazione orale giornaliera di Femoston, la concentrazione di estradiolo ha raggiunto uno stato stazionario dopo circa 5 giorni. Generalmente, le concentrazioni allo stato stazionario sembrano essere raggiunte dopo 8-11 giorni di trattamento.

Didrogesterone

- **Assorbimento:**

Dopo la somministrazione orale, il didrogesterone viene assorbito rapidamente con una T_{max} tra 0.5 e 2.5 ore. La biodisponibilità assoluta di didrogesterone (dose orale di 20 mg verso infusione endovenosa di 7.8 mg) è del 28%.

La seguente tabella fornisce i valori farmacocinetici medi allo stato stazionario di didrogesterone (D) e diidrodidrogesterone (DHD). I risultati sono espressi come media (DS):

Didrogesterone 10 mg		
Parameters	D	DHD
Cmax (ng/ml)	2.54 (1.80)	62.50 (33.10)
Cmin (ng/ml)	0.13 (0.07)	3.70 (1.67)
Cav (ng/ml)	0.42 (0.25)	13.04 (4.77)
AUC _{0-t} (ng.h/ml)	9.14 (6.43)	311.17 (114.35)

- **Distribuzione**

Dopo somministrazione endovenosa di didrogesterone il volume di distribuzione allo stato stazionario è approssimativamente 1400L. Il didrogesterone e il DHD sono legati alle proteine plasmatiche per più del 90%.

- **Biotrasformazione:**

Dopo somministrazione orale, il didrogesterone viene rapidamente metabolizzato al DHD. I livelli del principale metabolita attivo 20 α -diidro-didrogesterone (DHD) raggiungono un picco di circa 1.5 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di DHD sono sostanzialmente più elevati confrontati con il farmaco originario. L'AUC e il C_{max} del DHD rispetto al didrogesterone, sono nell'ordine di 40 e 25 volte rispettivamente. La durata media dell'emivita di eliminazione del didrogesterone e del DHD, varia rispettivamente dalle 5 alle 7, e dalle 14 alle 17 ore. Una caratteristica comune di tutti i metaboliti individuati, è la ritenzione della configurazione 4,6 diene-3-one del componente originale e l'assenza di 17 α -idrossilazione. Questo spiega la mancanza di attività estrogenica ed androgenica del didrogesterone.

- **Eliminazione:**

Dopo la somministrazione orale di didrogesterone marcato, in media il 63% della dose è eliminata con l'urina. La clearance plasmatica totale è di 6.4 L/min. L'escrezione è completa entro le 72 ore. Il DHD è presente nell'urina soprattutto sotto forma di acido glucuronico coniugato.

- **Dipendenza da dose e tempo:**

Le dosi farmacocinetiche singole e multiple sono lineari nel dosaggio orale compreso tra 2.5 e 10 mg.

Il confronto tra le dosi cinetiche singole e multiple mostrano che la farmacocinetica del didrogesterone e del DHD non sono cambiate come risultato del dosaggio ripetuto. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 3 giorni di trattamento.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non vi sono dati preclinici di sicurezza nella popolazione di riferimento rilevanti per il prescrittore in aggiunta a quelli già descritti in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Valutazione del rischio ambientale (ERA):

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico. I medicinali non più necessari non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente o restituiti in farmacia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato

ipromellosa

amido di mais

silice colloidale anidra
magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Formulazione	Colore compressa	della Composizione
estradiolo 1 mg	bianca	titanio diossido (E171) ipromellosa macrogol 400
estradiolo 1 mg e didrogesterone 10 mg	grigia	titanio diossido (E 171) ossido di ferro nero (E 172) polivinile alcool macrogol 3350 talco

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Alluminio in scatola di cartone.

Confezioni da 1 e 3 blister da 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico. I medicinali non più necessari non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente o restituiti in farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

033639055 "1/10 compresse rivestite con film", 28 compresse in blister PVC/AL

033639067 "1/10 compresse rivestite con film", 84(3x28) compresse in blister PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27/05/2000.

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FEMOSTON 2/10, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

14 compresse, ciascuna contenente 2 mg di 17 β -estradiolo (come emiidrato) e 14 compresse, ciascuna contenente 2 mg di 17 β -estradiolo (come emiidrato) e 10 mg di didrogesterone.

Eccipienti con effetto noto: lattosio monoidrato 118,2 mg (compressa rivestita con film rosso-mattone) e 109,4mg (compressa rivestita con film gialla).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Compresse rotonde, biconvesse, con impresso "379" su un lato (dimensioni 7 mm).

Compresse rosso-mattone da 2 mg e compresse gialle da 2 mg/10 mg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) per i sintomi da carenza estrogenica in donne in postmenopausa, da più di 6 mesi.

Prevenzione dell'osteoporosi in donne in postmenopausa ad alto rischio di future fratture che presentano intolleranze o controindicazioni ad altri farmaci autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi (vedi anche paragrafo 4.4).

L'esperienza relativa al trattamento di donne oltre i 65 anni è limitata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Femoston 2/10 è una TOS per uso orale da assumere secondo uno schema continuo sequenziale.

L'estrogeno è dosato continuamente. Il progesterone è aggiunto per gli ultimi 14 giorni del ciclo di 28 giorni, in maniera consecutiva.

Il trattamento inizia con 1 compressa rosso-mattone al giorno per i primi 14 giorni seguita da 1 compressa gialla per i successivi 14 giorni, come indicato sul retro del blister.

Femoston 2/10 deve essere assunto continuamente senza interruzione tra le confezioni.

Per iniziare e proseguire il trattamento dei sintomi postmenopausali, deve essere impiegata la dose più bassa efficace per un periodo che sia il più breve possibile (vedi anche paragrafo 4.4).

In generale, il trattamento combinato sequenziale deve iniziare con Femoston 1/10.

In relazione alla risposta clinica, il dosaggio può successivamente essere adattato su base individuale.

Le pazienti in trattamento con un regime ciclico o sequenziale continuo devono completare il ciclo di terapia di 28 giorni per poi iniziare il trattamento con Femoston 2/10.

Le pazienti che provengono da un'altra terapia combinata continua, possono iniziare il trattamento in qualsiasi momento.

Se si è dimenticato di assumere una dose, si deve assumere la compressa dimenticata prima possibile. Se sono già trascorse più di 12 ore, si deve continuare con la dose successiva senza assumere la compressa dimenticata. La probabilità di sanguinamenti interciclo o spotting può essere aumentata.

Femoston 2/10 può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Popolazione pediatrica:

Non ci sono indicazioni pertinenti per l'uso di Femoston 2/10 nella popolazione pediatrica.

4.3 Controindicazioni

- Cancro della mammella accertato, pregresso o sospetto
- Neoplasie estrogeno-dipendenti accertate o sospette (ad es. cancro dell'endometrio)
- Sanguinamento genitale di origine non accertata
- Iperplasia endometriale non trattata
- Tromboembolismo venoso pregresso o in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Disturbi trombofilici noti (ad es. carenza di proteina C, di proteina S o di antitrombina, vedi paragrafo 4.4)
- Patologia tromboembolica arteriosa attiva o recente (ad es. angina, infarto miocardico)
- Epatopatia acuta o storia di epatopatia, qualora gli indici di funzionalità epatica non si siano normalizzati
- Porfiria
- Ipersensibilità nota ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego:

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali la TOS deve essere iniziata solo in presenza di sintomi che influiscano negativamente sulla qualità di vita. Si deve comunque effettuare almeno ogni anno una accurata valutazione dei rischi e dei benefici e la terapia deve proseguire solo nel caso in cui i benefici superino i rischi.

Prove relative ai rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa precoce sono limitate. Ad ogni modo, a causa del basso livello di rischio assoluto nelle donne più giovani, il rapporto dei rischi e dei benefici per queste donne può essere più favorevole rispetto alle donne più anziane.

Esame medico/controlli

Prima di iniziare o ricominciare una TOS, è opportuno disporre di una anamnesi personale e familiare completa. Su tale base sarà condotto l'esame fisico (compreso quello pelvico e del seno) e la valutazione delle controindicazioni e

delle avvertenze per l'uso della terapia. Durante il trattamento si consigliano controlli periodici con frequenza e caratteristiche adattate alle esigenze individuali della donna. Le pazienti devono essere avvertite di riferire al proprio medico o al personale sanitario modificazioni avvertite nel seno (vedi "Cancro mammario" di seguito). Si deve inoltre effettuare un accurato monitoraggio del seno, compresa una appropriata diagnosi per immagine, es. una mammografia, in accordo con i programmi di controllo attualmente in uso, modificati in rapporto alle necessità cliniche individuali.

Condizioni che richiedono una supervisione

La paziente deve essere accuratamente controllata se si instaura, si è verificata in passato, e/o si è aggravata durante la gravidanza o durante precedenti trattamenti ormonali una delle condizioni di seguito indicate. Va presa in considerazione la possibilità che tali condizioni possano ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con Femoston 2/10, in particolare:

- Leiomiomi (fibromi uterini) o endometriosi
- Fattori di rischio per disturbi tromboembolici (vedi oltre)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, ad es. ereditarietà di 1° grado per cancro mammario
- Ipertensione
- Malattie epatiche (ad es. adenomi epatici)
- Diabete mellito con o senza compromissione vascolare
- Colelitiasi
- Emicrania o cefalea (severa)
- Lupus eritematoso sistemico
- Storia di iperplasia endometriale (vedi oltre)
- Epilessia
- Asma
- Otosclerosi
- Meningioma

Motivi per l'immediata sospensione della terapia

La terapia deve essere interrotta se compare una controindicazione e nelle seguenti situazioni:

- Ittero o deterioramento della funzione epatica
- Aumento significativo della pressione arteriosa
- Esordio di cefalea tipo emicrania
- Gravidanza

Iperplasia endometriale e carcinoma

- Il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale nelle pazienti con utero integro, aumenta quando gli estrogeni sono somministrati da soli per periodi prolungati. L'aumento riscontrato di rischio di cancro endometriale tra le utilizzatrici di solo estrogeno varia da 2 a 12 volte in più rispetto alle donne che non lo utilizzano, a seconda della durata del trattamento e del dosaggio dell'estrogeno (vedi paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Dopo l'interruzione del trattamento il rischio rimane elevato per almeno 10 anni.
- L'aggiunta di un progestinico somministrato ciclicamente per almeno 12 giorni al mese su un ciclo di 28 giorni o una terapia combinata continua

estrogeno-progestinica nelle pazienti non isterectomizzate può prevenire il rischio eccessivo associato ad una TOS con soli estrogeni.

- Sanguinamenti interciclo e spotting possono verificarsi durante i primi cicli di trattamento. Se compaiono sanguinamenti interciclo o spotting dopo un certo periodo di tempo dall'inizio della terapia o continuano dopo l'interruzione del trattamento, va approfondita la causa, utilizzando anche la biopsia endometriale per escludere neoplasie dell'endometrio.

Cancro mammario

Evidenze generali dimostrano un aumento del rischio di cancro mammario nelle pazienti che assumono una TOS combinata estrogeno-progestinica o anche solo estrogenica, che dipende dalla durata del trattamento con una TOS.

Terapia combinata estrogeno-progestinica:

- Lo studio randomizzato, controllato verso placebo, "Women's Health Initiative study" (WHI), e una metanalisi di studi epidemiologici prospettici concordano nell'individuazione di un aumentato rischio di diagnosi di cancro mammario in donne in trattamento con la TOS combinata a base di estrogeni e progestinici che compare dopo circa 3 (1-4) anni (vedi paragrafo 4.8).

Terapia a base di soli estrogeni:

- Lo studio WHI ha dimostrato che il rischio di cancro mammario nelle donne isterectomizzate in trattamento con TOS a base di soli estrogeni, non aumenta. Studi osservazionali hanno riportato per lo più un leggero aumento del rischio di una diagnosi di cancro mammario che è più basso di quello riscontrato nelle utilizzatrici di terapie combinate a base di estrogeni-progestinici (vedi 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, soprattutto il trattamento estroprogestinico, aumenta la densità mammografica che può influenzare negativamente la diagnosi radiologica del cancro 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 (vedi paragrafo 4.8).

Tromboembolismo venoso

- La TOS è associata ad un rischio da 1,3 a 3 volte maggiore di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ad es. trombosi venosa profonda o embolia polmonare. La possibilità che si verifichi tale evento è più alta nel primo anno di TOS che non successivamente (vedi paragrafo 4.8).
- Le pazienti con stati noti di trombofilia hanno un aumentato rischio di TEV e la TOS può aumentare questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in queste pazienti (vedi paragrafo 4.3).
- I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV includono l'uso di estrogeni, età avanzata, interventi chirurgici importanti, immobilizzazioni prolungate, obesità (indice di massa corporea >30 kg/m²), periodo di gravidanza/post-parto, lupus eritematoso sistemico (LES), e cancro. Non vi è consenso circa il possibile ruolo delle vene varicose nell'ambito della TEV.
Come in tutte le pazienti in condizioni post-operatorie, deve essere data un'attenzione scrupolosa alle misure di profilassi per prevenire la TEV post-chirurgica. Quando l'immobilizzazione prolungata segue un intervento di chirurgia rilevante, si raccomanda la temporanea sospensione della TOS per un periodo di 4-6 settimane prima dell'intervento. Il trattamento potrà riprendere dopo la completa mobilizzazione della paziente.
- Nelle pazienti senza storia personale di TEV ma con un parente di primo grado con una pregressa trombosi in giovane età, i controlli devono essere proposti dopo un attento consulto riguardo i propri limiti (solo una parte dei problemi dovuti alla trombofilia possono essere identificati dai controlli).
Se nei membri della famiglia viene identificato un difetto dovuto alla trombofilia isolato con la trombosi, o se il problema è grave (ad es. antitrombina, proteina S, o carenza di proteina C o una combinazione di problemi), la TOS è controindicata.
- Le donne già in trattamento con anticoagulanti richiedono un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio nell'utilizzo della TOS.
- Se la TEV si verifica dopo l'inizio della terapia, il farmaco deve essere sospeso. Le pazienti devono essere avvertite di contattare immediatamente il loro medico se avvertono sintomi potenziali di tromboembolia (es. edema dolorante ad una gamba, dolore improvviso al torace, dispnea).

Coronaropatia (CAD)

Non vi è evidenza, in base a studi clinici controllati randomizzati, di protezione da infarto del miocardio in donne con o senza coronopatia, in trattamento con TOS combinata a base di estrogeni-progestinici o a base di soli estrogeni.

Terapia combinata a base di estrogeni-progestinici:

Il rischio relativo di CAD durante l'uso di TOS combinata a base di estrogeni-progestinici è leggermente aumentato. Il rischio assoluto ai livelli iniziali di CAD è fortemente dipendente dall'età, il numero di casi addizionali di CAD dovuti all'utilizzo di estrogeni-progestinici è molto basso nelle donne in salute vicino alla menopausa, ma aumenta con l'avanzare dell'età.

Terapia a base di soli estrogeni:

Dati provenienti da studi clinici controllati randomizzati non evidenziano un aumentato rischio di CAD nelle pazienti isterectomizzate in trattamento con terapia a base di soli estrogeni.

Ictus ischemico

La terapia combinata a base di estrogeni-progestinici e quella a base di soli estrogeni sono associate ad un aumento fino a 1,5 volte maggiore del rischio di ictus ischemico. Il rischio relativo non cambia con l'età o il momento in cui si raggiunge la menopausa. Ad ogni modo, poiché il rischio di ictus ai livelli iniziali è fortemente dipendente dall'età, il rischio generale di ictus nelle pazienti in trattamento con TOS aumenta con l'avanzare dell'età (vedi paragrafo 4.8).

Aumenti dell'ALT

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 aumenti 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 di liquidi e quindi le pazienti con disfunzione cardiaca o renale devono essere attentamente controllate.
- Donne con ipertrigliceridemia devono essere strettamente controllate durante la terapia estrogenica sostitutiva od ormonale sostitutiva, poiché in corso di terapia estrogenica sono stati riportati rari casi di elevato aumento dei livelli dei trigliceridi tali da indurre pancreatiti.
- Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.
- Gli estrogeni determinano l'aumento della globulina che lega l'ormone tiroideo (TBG), portando all'aumento dell'ormone tiroideo totale, misurato con la proteina che lega lo iodio (PBI), dei livelli del T4 (su colonna o con metodo radio-immunologico) o dei livelli del T3 (con metodo radio-immunologico). L'assorbimento su resina del T3 è ridotto, riflettendo l'aumento della TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 libero non risultano modificate. Altre proteine di legame possono risultare aumentate nel siero, ad es. la globulina che lega l'ormone corticoide (CBG), la globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG), causando rispettivamente l'aumento dei corticosteroidi e degli steroidi sessuali circolanti. La concentrazione di ormoni liberi o biologicamente attivi non risulta modificata. Altre proteine plasmatiche possono risultare aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

- La TOS non migliora le funzioni cognitive. Vi è qualche evidenza di un aumento del rischio di probabile demenza in donne che abbiano iniziato una TOS combinata continua o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni.
- Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.
- Questo trattamento combinato di estrogeni-progestinici non è un contraccettivo.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati eseguiti studi sulle interazioni.

L'efficacia di estrogeni e progestinici può essere ridotta:

- Il metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze in grado di causare induzione degli enzimi che metabolizzano i farmaci, in particolare degli enzimi del citocromo P450, quali gli anticonvulsivanti (ad es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) ed anti-infettivi (ad es. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).
- Ritonavir e nelfinavir, sebbene noti come potenti inibitori, al contrario mostrano proprietà inducenti, quando utilizzati in concomitanza con gli ormoni steroidei.
- Preparazioni erboristiche contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono aumentare il metabolismo di estrogeni e progestinici.
- Dal punto di vista clinico, l'aumento del metabolismo degli estrogeni e dei progestinici può comportare una riduzione del loro effetto e modifiche nel profilo del sanguinamento uterino.

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 e con il regime a base di glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Femoston 2/10 non è indicato in gravidanza. Se si instaura una gravidanza durante la somministrazione di Femoston 2/10, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

Non vi sono dati adeguati sull'uso di estradiolo/didrogesterone in donne in gravidanza.

I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici, relativi all'esposizione involontaria del feto agli estrogeni e progestinici, non indicano effetti teratogenici o fetotossici.

Allattamento

Femoston 2/10 non è indicato durante l'allattamento.

Fertilità

Femoston 2/10 non è indicato durante il periodo fertile.

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

Femoston 2/10 non altera la capacità di guidare veicoli e/o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I più comuni effetti indesiderati riscontrati in pazienti trattate con estradiolo/didrogesterone durante studi clinici sono: cefalea, dolore addominale, dolore/dolorabilità mammaria e dolore alla schiena.

Nel corso di studi clinici (n=4929) sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati con una frequenza di seguito indicata: * Effetti indesiderati riportati da segnalazioni spontanee non osservati negli studi clinici sono stati attribuiti con la frequenza "rara":

Classificazione Organo Sistema (MedDRA)	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$
Infezioni e infestazioni		Candidosi vaginale	Disturbi che simulano la cistite	
Tumori benigni, maligni e non specificati			Aumento di dimensione dei leiomiomi	
Patologie del sistema emolinfopoietico				Anemia emolitica*
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Disturbi psichiatrici		Depressione, nervosismo	Influenza sulla libido	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emicrania, capogiro		Meningioma*
Patologie dell'occhio				Intolleranza alle lenti a contatto*, aumentata curvatura della cornea*
Patologie cardiache				Infarto miocardico
Patologie vascolari			Malattia vascolare	Ictus*

			periferica, vene varicose, tromboembolismo venoso*, ipertensione	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Nausea, vomito, distensione addominale (inclusa flatulenza)	Dispepsia	
Patologie epatobiliari			Funzionalità epatica anormale, talvolta con ittero, astenia o malessere, e dolore addominale, patologia della cistifellea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Reazioni allergiche cutanee (ad esempio eruzione cutanea, orticaria, prurito)		Angioedema porpora vascolare, eritema nodoso*, cloasma o melasma che può persistere quando il farmaco è interrotto*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla schiena			Crampi alle gambe*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore/dolorabilità mammaria	Disturbi mestruali (incluso perdite post menopausale, metrorragia, menorragia, oligomenorrea, mestruazioni irregolari, dismenorrea),	Aumento del volume mammario, sindrome premestruale	

		dolore pelvico, secrezione cervicale uterina		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Condizioni asteniche (astenia, affaticamento, malessere), edema periferico		
Esami diagnostici		Aumento di peso	Diminuzione di peso	

Rischio di cancro mammario

- È stato riportato un aumento fino a 2 volte maggiore del rischio di cancro mammario, in pazienti in trattamento con TOS combinata a base di estrogeni/progestinici per più di 5 anni.
- L'aumentato rischio nelle utilizzatrici di una terapia a base di soli estrogeni è più basso di quanto riportato nelle utilizzatrici di una combinazione di estrogeni-progestinici.
- Il livello di rischio è dipendente dalla durata della terapia (vedi paragrafo 4.4).
- Le stime del rischio assoluto sulla base dei risultati del più vasto studio randomizzato controllato verso placebo (Studio WHI) e della più vasta 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/m²)

Età all'inizio Della TOS (anni)	Incidenza per 1000 pazienti che non hanno mai assunto una TOS per un periodo oltre i 5 anni (50-54 anni di età)*	Stima del rischio	Casi aggiuntivi per 1000 pazienti in trattamento con una TOS dopo 5 anni
TOS a base di soli estrogeni			
50	13,3	1,2	2,7
TOS combinata a base di estrogeni-progestinici			
50	13,3	1,6	8,0
<p># Stima generale del rischio. La stima del rischio non è costante ma può aumentare con l'aumento della durata dell'utilizzo. Nota: Poiché l'incidenza di base del cancro mammario differisce da paese a paese all'interno della Comunità Europea, il numero dei casi aggiuntivi di cancro mammario può anche variare proporzionalmente.</p>			

Rischio aggiuntivo stimato di cancro della mammella dopo 10 anni di utilizzo nelle donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)

Età all'inizio della	Incidenza su 1 000 non utilizzatrici di	Rapporto di rischio	Casi aggiuntivi su 1 000 utilizzatrici di
----------------------	---	---------------------	---

TOS (anni)	TOS in un periodo di 10 anni (50-59 anni di età) *		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

*Tratto dai tassi di incidenza basale in Inghilterra nel 2015 tra le donne con indice di massa corporea 27 (kg/m²)

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 Americani - Rischio aggiuntivo di cancro mammario dopo 5 anni di terapia

Range di età (anni)	Incidenza per 1000 pazienti nel braccio del placebo oltre 5 anni	Stima del rischio e 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 pazienti in trattamento con una TOS per un periodo oltre i 5 anni (95%CI)
ECE soli estrogeni			
50-79	21	0.8 (0.7 - 1.0)	-4 (-6 - 0) ^b
ECE+MAP estrogeni & progestinici [‡]			
50-79	17	1.2 (1.0 - 1.5)	+4 (0 - 9)

[‡] Quando l'analisi è stata ristretta a donne che non hanno assunto una TOS prima dello studio, non c'è stato un aumento del rischio apparente durante i primi 5 anni di trattamento: dopo 5 anni è stato più elevato che nelle non utilizzatrici.

^b Studio WHI in donne senza utero, che non hanno mai mostrato un aumento del rischio di cancro mammario.

Rischio di cancro endometriale

Donne con utero nel periodo post-menopausale:

Il rischio di cancro endometriale è circa di 5 donne su 1000 con utero che non utilizzano una TOS.

In donne con utero, l'utilizzo di una TOS a base di soli estrogeni non è raccomandato perché aumenta il rischio di cancro endometriale (vedi paragrafo 4.4). In relazione alla durata del trattamento a base di soli estrogeni e alla dose di estrogeni impiegata, l'aumento di rischio di cancro endometriale negli studi epidemiologici è variato tra 5 e 55 casi diagnosticati aggiuntivi ogni 1000 donne di età compresa tra i 50 e i 65 anni.

L'aggiunta di un progestinico ad una terapia a base di soli estrogeni per almeno 12 giorni per ciclo può prevenire l'aumento del rischio. Nello studio MWS l'utilizzo per 5 anni di una terapia combinata (sequenziale o continua) non aumenta 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 estro-progestinici 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 tromboembolismo venoso

La TOS è associata ad un aumento da 1.3 a 3 volte maggiore del rischio di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ad es. trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Questo tipo di evento si verifica maggiormente durante il primo anno di utilizzo di una TOS (vedi paragrafo 4.4). Di seguito i risultati degli studi WHI:

Studi WHI - Rischio aggiuntivo di TEV dopo oltre 5 anni di terapia

Range di età (anni)	Incidenza per 1000 pazienti nel braccio del placebo oltre 5 anni	Stima del rischio e 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 pazienti in trattamento con una TOS
Terapia orale a base di soli estrogeni ^c			
50-59	7	1.2 (0.6 - 2.4)	1 (-3 - 10)
Terapia orale combinata a base di estrogeni-progestinici			
50-59	4	2.3 (1.2 - 4.3)	5 (1 - 13)

^c Studio in donne senza utero

Rischio di malattia coronarica

Il rischio di malattia coronarica è leggermente aumentato nelle pazienti in trattamento con una TOS combinata a base di estrogeni-progestinici, con oltre 60 anni di età (vedi paragrafo 4.4).

Rischio di ictus ischemico

L'uso di una terapia a base di soli estrogeni e quella a base di estrogeni-progestinici è associato ad un aumento relativo fino a 1.5 volte maggiore di rischio di ictus ischemico. Il rischio di ictus emorragico non è aumentato durante il trattamento con TOS.

Questo rischio relativo non è dipendente dall'età o dalla durata della terapia, ma visto che il rischio basale è fortemente età-dipendente, il rischio generale di ictus in donne che utilizzano una TOS può aumentare con l'età (vedi paragrafo 4.4).

Studi WHI combinati - Rischio aggiuntivo di ictus ischemico^d dopo oltre 5 anni di terapia

Range di età (anni)	Incidenza per 1000 pazienti nel braccio del placebo oltre 5 anni	Stima del rischio e 95%CI	Casi aggiuntivi per 1000 pazienti in trattamento con una TOS per un periodo oltre i 5 anni
50-59	8	1.3 (1.1 - 1.6)	3 (1 - 5)

^d Non è stata fatta differenza tra ictus ischemico ed emorragico

Altre reazioni avverse sono state riportate in relazione al trattamento estroprogestinico:

Neoplasie benigne, maligne e di natura imprecisata:

Neoplasie estrogeno dipendenti sia benigne sia maligne, ad es. cancro endometriale, cancro ovarico. Aumento delle dimensioni del meningioma.

Disturbi del sistema immunitario:

Lupus eritematoso sistemico.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Ipertrigliceridemia.

Patologie del sistema nervoso:

Probabile demenza, corea, esacerbazione di epilessia.

Patologie vascolari:

Tromboembolismo arterioso.

Patologie gastrointestinali:

Pancreatite (in donne con ipertrigliceridemia pre-esistente).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Eritema multiforme.

Patologie renali e urinarie:

Incontinenza urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Variazioni del seno fibrocistico, erosione della cervice uterina.

Patologie congenite, familiari e genetiche:

Peggioramento della porfiria.

Esami diagnostici:

Ormoni tiroidei totali aumentati.

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

Sia l'estradiolo sia il didrogesterone sono sostanze con bassa tossicità. In caso di sovradosaggio possono verificarsi sintomi quali nausea, vomito, dolorabilità mammaria, capogiro, dolore addominale, sonnolenza/affaticamento e ritardo

del ciclo mestruale. È improbabile che si renda necessario un trattamento specifico o sintomatico.

Popolazione pediatrica:

Questa informazione è applicabile anche nel caso di sovradosaggio nei bambini.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: apparato urogenitale e ormoni sessuali, progestinici ed estrogeni, preparati sequenziali. Il codice ATC è G03FB08.

Estradiolo

Il principio attivo, 17 β -estradiolo sintetico, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo endogeno umano. Esso integra la perdita di produzione estrogenica nelle donne in postmenopausa ed allevia i sintomi menopausali. Gli estrogeni prevengono la perdita ossea successiva a menopausa o ovariectomia.

Didrogesterone

Il didrogesterone è un progestinico attivo oralmente che ha un'attività paragonabile ad un progestinico somministrato per via parenterale.

Poiché gli estrogeni promuovono la proliferazione dell'endometrio, la somministrazione di soli estrogeni aumenta il rischio di iperplasia e cancro endometriale. L'aggiunta di un progestinico riduce fortemente il rischio indotto dagli estrogeni di iperplasia endometriale in donne non isterectomizzate.

Informazioni da studi clinici

- Miglioramento dei sintomi da carenza estrogenica e delle caratteristiche del sanguinamento
- Miglioramento dei sintomi menopausali raggiunto nelle prime settimane di trattamento.

Nell'89% delle donne si verifica un regolare sanguinamento ciclico con una durata media di 5 giorni. Il sanguinamento ciclico normalmente inizia in media al giorno 28 del ciclo. Sanguinamenti interciclo e/o spotting compaiono nel 22% circa delle donne durante i primi 3 mesi di terapia e nel 19% delle donne durante il 10°-12° mese di trattamento. L'amenorrea (assenza di sanguinamento o spotting) compare nel 12% dei cicli durante il primo anno di trattamento.

Prevenzione dell'osteoporosi:

La carenza estrogenica in menopausa è associata ad un aumento del turn-over osseo e alla riduzione della massa ossea. L'effetto degli estrogeni sulla densità minerale ossea è dose dipendente. L'azione protettiva risulta efficace fino a quando viene continuato il trattamento. Dopo la sospensione del trattamento,

la massa ossea continua ad essere persa ad una velocità simile a quella delle donne non trattate.

Evidenze dallo studio WHI e da studi di metanalisi hanno dimostrato come l'utilizzo corrente di TOS, a base di soli estrogeni o con associazione ad un progestinico - somministrato a donne per lo più sane - riduca il rischio di fratture osteoporotiche dell'anca, vertebrali o di altri distretti. La TOS può inoltre prevenire le fratture in donne con una bassa densità ossea e/o in presenza di una diagnosi di osteoporosi, ma l'evidenza in questo caso è limitata.

Dopo due anni di trattamento con Femoston 2/10, l'aumento della densità minerale ossea (BMD) delle vertebre lombari è del 6.7% \pm 3.9 (media \pm DS). La percentuale delle donne che conservano o aumentano la BMD nell'area lombare durante il trattamento è del 94.5%.

Femoston 2/10 ha dimostrato il suo effetto anche nella BMD dell'anca.

L'aumento dopo due anni di trattamento con Femoston 2/10 è del 2.6% \pm 5.0% (media \pm DS) per il collo del femore, del 4.6% \pm 5.0 (media \pm DS) a livello del trocantere e 4.1% \pm 7.4% (media \pm DS) per il triangolo di Ward.

La percentuale di donne che conservano o aumentano la BMD nei tre diversi distretti dell'anca dopo trattamento con Femoston 2/10 è del 71-88%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Estradiolo

- Assorbimento:

L'assorbimento dell'estradiolo dipende dalla grandezza delle particelle: l'estradiolo micronizzato è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale.

La seguente tabella fornisce i valori farmacocinetici medi allo stato stazionario di estradiolo (E2), estrone (E1) e estrone solfato (E1S) per ciascuna dose di estradiolo micronizzato. I risultati sono espressi come media (DS):

Estradiolo 2 mg				
Parameters	E2	E1	Parameters	E1S
Cmax (pg/ml)	103.7 (48.2)	622.2 (263.6)	Cmax (ng/ml)	25.9 (16.4)
Cmin (pg/ml)	48 (30)	270 (138)	Cmin(ng/ml)	5.7 (5.9)
Cav (pg/ml)	68 (31)	429 (191)	Cav (pg/ml)	13.1 (9.4)
AUC ₀₋₂₄ (pg.h/ml)	1619 (733)	10209 (4561)	AUC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	307.3 (224.1)

- Distribuzione:

Gli estrogeni possono trovarsi sia non legati sia legati. Circa il 98-99% della dose di estradiolo si lega alle proteine del plasma, di cui circa il 30-52% all'albumina e circa il 46-69% alla globulina legante l'ormone sessuale (SHBG).

- Biotrasformazione:

Dopo la somministrazione orale, l'estradiolo viene ampiamente metabolizzato. I principali metaboliti, non coniugati e coniugati, sono l'estrone e l'estrone solfato. Questi metaboliti possono contribuire all'attività estrogenica, sia direttamente sia dopo riconversione in estradiolo. L'estrone solfato può subire una circolazione enteroepatica.

- Eliminazione:

Attraverso le urine, i principali componenti sono i glucuronidi di estrone e estradiolo. L'emivita di eliminazione è tra 10-16 ore. Gli estrogeni sono secreti nel latte materno.

- Dipendenza da dose e tempo:

Dopo la somministrazione orale giornaliera di Femoston, la concentrazione di estradiolo ha raggiunto uno stato stazionario dopo circa 5 giorni.

Generalmente, le concentrazioni allo stato stazionario sembrano essere raggiunte dopo 8-11 giorni di trattamento.

Didrogesterone

- Assorbimento:

Dopo la somministrazione orale, il didrogesterone viene assorbito rapidamente con una T_{max} tra 0.5 e 2.5 ore. La biodisponibilità assoluta di didrogesterone (dose orale di 20 mg verso infusione endovenosa di 7.8 mg) è del 28 %.

La seguente tabella fornisce i valori farmacocinetici medi allo stato stazionario di didrogesterone (D) e diidrodidrogesterone (DHD). I risultati sono espressi come media (DS):

Didrogesterone 10 mg		
Parameters	D	DHD
C_{max} (ng/ml)	2.54 (1.80)	62.50 (33.10)
C_{min} (ng/ml)	0.13 (0.07)	3.70 (1.67)
C_{av} (ng/mL)	0.42 (0.25)	13.04 (4.77)
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	9.14 (6.43)	311.17 (114.35)

- Distribuzione:

Dopo somministrazione endovenosa di didrogesterone il volume di distribuzione allo stato stazionario è approssimativamente 1400L. Il didrogesterone e il DHD sono legati alle proteine plasmatiche per più del 90%.

- Biotrasformazione:

Dopo somministrazione orale, il didrogesterone viene rapidamente metabolizzato al DHD. I livelli del principale metabolita attivo 20 α -diidrodidrogesterone (DHD) raggiungono un picco di circa 1.5 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di DHD sono sostanzialmente più elevati confrontati con il farmaco originario. L'AUC e il C_{max} del DHD rispetto al didrogesterone, sono nell'ordine di 40 e 25 volte rispettivamente. La durata media dell'emivita di eliminazione del didrogesterone e del DHD, varia rispettivamente dalle 5 alle 7, e dalle 14 alle 17 ore. Una caratteristica comune di tutti i metaboliti individuati, è la ritenzione della configurazione 4,6 diene-3-one del componente originale e l'assenza di 17 α -idrossilazione. Questo spiega la mancanza di attività estrogenica ed androgenica del didrogesterone.

- Eliminazione:

Dopo la somministrazione orale di didrogesterone marcato, in media il 63% della dose è eliminata con l'urina. La clearance plasmatica totale è di 6.4 L/min. L'escrezione è completa entro le 72 ore. Il DHD è presente nell'urina soprattutto sotto forma di acido glucuronico coniugato.

- Dipendenza da dose e tempo:

Le dosi farmacocinetiche singole e multiple sono lineari nel dosaggio orale compreso tra 2.5 e 10 mg.

Il confronto tra le dosi cinetiche singole e multiple mostrano che la farmacocinetica del didrogesterone e del DHD non sono cambiate come risultato del dosaggio ripetuto. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 3 giorni di trattamento.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non vi sono dati preclinici di sicurezza nella popolazione di riferimento rilevanti per il prescrittore in aggiunta rispetto a quelli già descritti in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Valutazione del rischio ambientale (ERA):

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico. I medicinali non più necessari non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente o restituiti in farmacia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, ipromellosa, amido di mais, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

Rivestimento della compressa:

Formulazione	Colore compressa	della Composizione
estradiolo 2 mg	rosso-mattone	titanio diossido (E171) ossido di ferro rosso (E 172) ossido di ferro nero (E 172) ossido di ferro giallo (E 172) ipromellosa macrogol 400 talco
estradiolo 2 mg e didrogesterone 10 mg	gialla	titanio diossido (E 171) ossido di ferro giallo (E 172) ipromellosa macrogol 400 talco

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità:

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Alluminio in scatola di cartone.

Confezioni da 1 e 3 blister da 28 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico. I medicinali non più necessari non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente o restituiti in farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

033639016 "2/10 compresse con film", 28 compresse in blister PVC/AL

033639028 "2/10 compresse rivestite con film", 84 (3x28) compresse in blister PVC/AL

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

Data della prima autorizzazione: 07/10/97 - 01/05/02

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO