



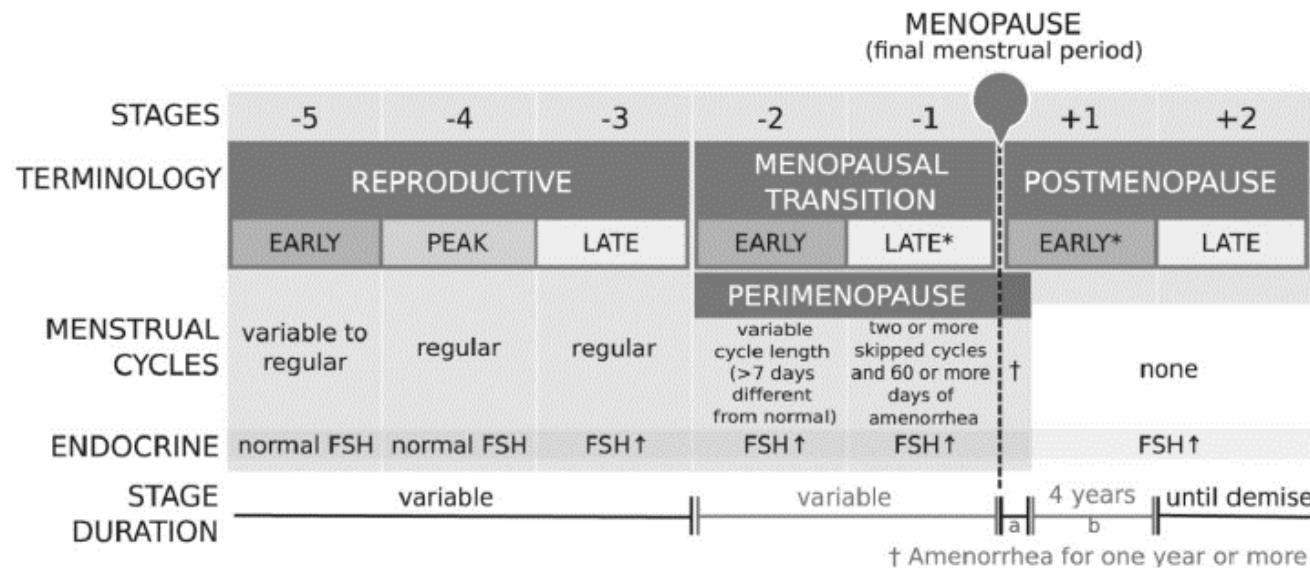
Prescrittività dei farmaci per la menopausa: stato dell'arte

Pierluigi Russo, 26/11/25



Cosa si intende per menopausa?

Cessazione definitiva dei cicli mestruali per esaurimento della funzione follicolare ovarica, diagnosticata retrospettivamente dopo **12 mesi consecutivi di amenorrea**. L'età di insorgenza della **menopausa fisiologica** è **tra i 45 e i 55 anni**, ma può manifestarsi anche prima (**menopausa precoce**) a seguito di interventi chirurgici (es. isterectomia), trattamenti chemioterapici o radianti. Il periodo di transizione in cui si passa da una normale capacità riproduttiva alla senescenza viene definito **climaterio**.



Fonte: Lumsden MA, Dekkers OM, Faubion SS, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guideline for evaluation and management of menopause and the perimenopause. Eur J Endocrinol. 2025;193(4):G49–G81.

<https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf206>

Manifestazioni cliniche

Intensità e frequenza variano a seconda delle varie fasi del periodo menopausale

- **Sintomi fisici:** disturbi vasomotori (vampate di calore e sudorazione notturna), secchezza e atrofia vaginale, disturbi urinari, dolori muscolari e articolari, aumento di peso
- **Sintomi psico-cognitivi:** irritabilità, sbalzi di umore, ansia e sintomi depressivi, disturbi del sonno, difficoltà cognitive («nebbia mentale»), calo della libido

La carenza estrogenica caratteristica della menopausa tende, in associazione con l'avanzare dell'età, ad aumentare il rischio di sviluppare **patologie cardiovascolari** (infarto e ictus), **osteoporosi** e **malattie neurodegenerative** (demenza e malattia di Alzheimer).

Table 1: common symptoms & conditions of menopause

Vasomotor symptoms	**Psychological symptoms	Uro-genital tract symptoms	Skeletal	Cardio-vascular disease
<ul style="list-style-type: none"> • *Hot flushes • Sweats often associated with palpitation • Panic attacks • Insomnia 	<ul style="list-style-type: none"> • Emotional lability. • Anxiety • Depressed mood • Poor memory concentration • Irritability • Decrease libido 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaginal atrophy (dryness, burning) • Dyspareunia • Prolapse • Urgency • Frequency • Dysuria • Urinary incontinence • Voiding difficulties 	<ul style="list-style-type: none"> • ***Osteoporosis • Vertebral crush fracture • Femoral neck fracture • backache 	<ul style="list-style-type: none"> • Ischemic heart disease • Cerebro-vasuclar disease

Fonte: WHO, Guideline for Management of Menopause, 2010

Quali trattamenti?

JAMA | Review | WOMEN'S HEALTH

The Women's Health Initiative Randomized Trials and Clinical Practice A Review

JoAnn E. Manson, MD, DrPH; Carolyn J. Crandall, MD, MS; Jacques E. Rossouw, MD; Rowan T. Chlebowski, MD, PhD; Garnet L. Anderson, PhD; Marcia L. Stefanick, PhD; Aaron K. Aragaki, MS; Jane A. Cauley, DrPH; Gretchen L. Wells, MD, PhD; Andrea Z. LaCroix, PhD; Cynthia A. Thomson, PhD, RD; Marian L. Neuhouser, PhD; Linda Van Horn, PhD; Charles Kooperberg, PhD; Barbara V. Howard, PhD; Lesley F. Tinker, PhD; Jean Wactawski-Wende, PhD; Sally A. Shumaker, PhD; Ross L. Prentice, PhD

JAMA. 2024;331(20):1748-1760. doi:10.1001/jama.2024.6542

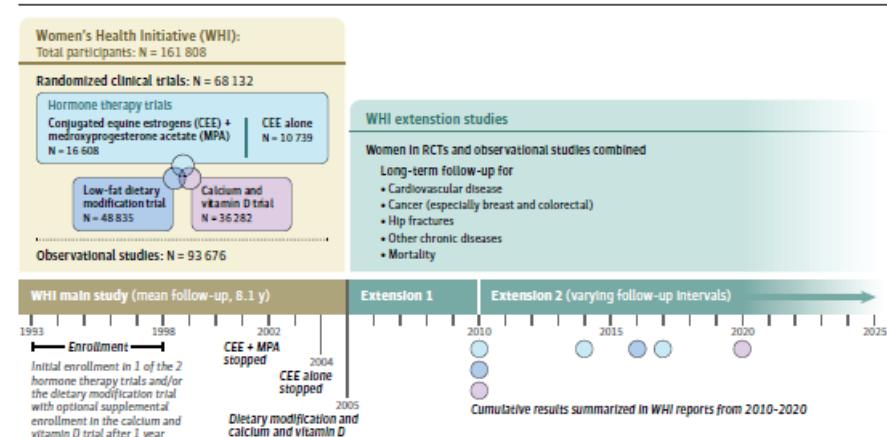
Popolazione in studio: 161.808 donne in post-menopausa (N = 68.132 in studi clinici) di età compresa tra 50 e 79 anni arruolate tra il 1993 e il 1998 e seguite per 20 anni

Table. Design, Primary Aims, and Clinical Messages of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials^a

	CEE plus MPA trial (N = 16 608)	CEE-alone trial (N = 10 739)	Calcium and vitamin D supplementation trial (N = 36 282)	Low-fat dietary modification trial (N = 48 835)
Trial-specific participant eligibility	In situ uterus; current hormone users required a 3-mo discontinuation; successful completion of 1-mo placebo run-in	Prior hysterectomy; current hormone users required a 3-mo discontinuation; successful completion of 1-mo placebo run-in	One year after randomization to hormone therapy and/or low-fat dietary modification trial, women could join the calcium and vitamin D supplementation trial.	Estimated fat intake ≥32% of energy at baseline based on a food frequency questionnaire
Interventions	Oral CEE, 0.625 mg/d, plus MPA, 2.5 mg/d, vs placebo	Oral CEE alone, 0.625 mg/d, vs placebo	1000 mg/d of elemental calcium carbonate and 400 IU/d of vitamin D ₃ vs placebo	Total fat reduction (20% of energy goal), increased vegetable and fruit intake (to ≥5 servings/d), and increased grain intake (to ≥6 servings/d) vs usual diet
Primary outcome	CHD	CHD	Hip fracture	Invasive breast cancer, colorectal cancer
Primary safety outcome	Invasive breast cancer	Invasive breast cancer		
Clinical application	Findings do not support use of CEE plus MPA to prevent CHD, stroke, dementia, or other chronic diseases, and the treatment significantly increased breast cancer risk in contrast to CEE alone. Findings in younger women support the FDA-approved indication of hormone therapy for treatment of moderate to severe vasomotor symptoms. Individualized patient care and shared decision-making are essential.	Findings do not support use of CEE alone to prevent CHD, stroke, dementia, or other chronic diseases. Findings in younger women support the FDA-approved indication of hormone therapy for treatment of moderate to severe vasomotor symptoms. Individualized patient care and shared decision-making are essential.	Calcium and vitamin D supplementation did not prevent hip fracture in postmenopausal women. Findings are consistent with the national recommended dietary allowances for intake of calcium (1200 mg/d) and vitamin D (600–800 IU/d) among postmenopausal women. Women not meeting these intake goals may benefit from supplementation.	A low-fat dietary pattern with an increase in vegetables, fruits, and grains did not significantly decrease the incidence of breast or colorectal cancer. A reduction in breast cancer mortality was observed with long-term follow-up. Such a diet provides an option for postmenopausal women seeking to reduce breast cancer risk.

Abbreviations: CEE, conjugated equine estrogens; CHD, coronary heart disease; FDA, Food and Drug Administration; MPA, medroxyprogesterone acetate.

Figure 1. Design of the Women's Health Initiative (WHI) Randomized Clinical Trials (RCTs) and Observational Study



Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) efficace per il trattamento dei sintomi vasomotori moderati e gravi associati alla menopausa ma non ha effetti protettivi a lungo termine nel prevenire malattie cardiovascolari, demenza o altre malattie croniche

Supplementazione di Calcio e Vit. D non raccomandata di routine nella prevenzione delle fratture ossee, ma solo in caso di apporto insufficiente con la dieta

Dieta ipolipidica protettiva per carcinoma della mammella e del colon-retto

years with no prior breast cancer, with an unremarkable baseline mammogram, and with expected 3-year or longer survival. Women were

TABLE 1

Benefits and Harms of Menopausal Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions

Condition/outcome	Estrogen only	Estrogen plus progesterone
	Absolute risk reduction (events per 10,000 people over 7.1 years)*	Absolute risk reduction (events per 10,000 people over 5.6 years)*
Breast cancer (invasive)	↓ 52 95% CI, -97 to 4; n = 10,739; one trial	↑ 51 95% CI, 6 to 106; n = 16,608; one trial
Colorectal cancer	↑ 16 95% CI, -21 to 67; n = 10,739; one trial	↓ 34 95% CI, -51 to -9; n = 16,608; one trial
Coronary heart disease	↓ 19 95% CI, -80 to 54; n = 11,310; three trials	↑ 31 95% CI, -15 to 84; n = 18,155; three trials; 2 to 5.6 years of follow-up
Dementia	↑ 63 95% CI, -21 to 213; n = 2,947; one trial	↑ 88 95% CI, 15 to 212; n = 4,532; one trial
Diabetes mellitus	↓ 134 95% CI, -237 to -18; n = 9,917; one trial	↓ 78 95% CI, -133 to -15; n = 15,874; one trial
Fracture (osteoporotic)	↓ 388 95% CI, -489 to -277; n = 10,739; one trial	↓ 230 95% CI, -372 to -66; n = 20,499; five trials; 2 to 5.6 years of follow-up
Gallbladder disease	↑ 377 95% CI, 234 to 540; n = 8,376; one trial	↑ 260 95% CI, 169 to 364; n = 14,203; one trial
Stroke	↑ 79 95% CI, 15 to 159; n = 10,379; one trial	↑ 52 95% CI, 12 to 104; n = 16,608; one trial
Urinary incontinence	↑ 885 95% CI, 659 to 1,135; n = 6,767; one trial; 1 year of follow-up	↑ 562 95% CI, 412 to 726; n = 11,578; one trial; 1 year of follow-up
Venous thromboembolism	↑ 77 95% CI, 19 to 153; n = 10,379; one trial	↑ 120 95% CI, 68 to 185; n = 16,608; one trial
All-cause mortality	↓ 21 95% CI, -57 to 109; n = 11,587; three trials; 2 to 7 years of follow-up	↑ 4 95% CI, -46 to 61; n = 19,580; three trials

Note: Green-shaded boxes indicate a clinically significant benefit (reduced absolute risk). Yellow-shaded boxes indicate a clinically significant harm (increased absolute risk). Darker shading indicates a stronger effect of the benefit or harm compared with lighter shading. Unshaded boxes denote the absence of a clinically significant benefit or harm (95% CI crosses zero).

*—Participants were 50 to 79 years of age, and most were postmenopausal.

Information from reference 13.

Benefici

- Riduzione dei sintomi vasomotori
- Prevenzione osteoporosi e fratture correlate
- Miglioramento metabolismo glucidico
- Riduzione del rischio di carcinoma del colon-retto

Rischi

- Tromboembolismo venoso (TVE)
- Ictus ischemico
- Calcolosi biliare
- Inkontinenza urinaria
- Carcinoma della mammella
- Carcinoma dell'endometrio (se la terapia estrogenica non è adeguatamente bilanciata con progestinico)

Fonte: Gartlehner G, Patel SV, Reddy S, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal persons: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2022; 328(17): 1747-1765.

European Society of Endocrinology clinical practice guideline for evaluation and management of menopause and the perimenopause

Mary Ann Lumsden,^{1,*} Olaf M. Dekkers,^{2,3,4} Stephanie S. Faubion,⁵
Angelica Lindén Hirschberg,^{6,7} Channa N. Jayasena,⁸ Irene Lambrinoudaki,⁹
Yvonne Louwers,¹⁰ JoAnn V. Pinkerton,¹¹ Antoan Stefan Sojat,¹² and Leonie van Hulsteijn^{2,13}

Raccomandazione forte:

- Donne in **menopausa precoce (isterectomizzate)**, indipendentemente dalla presenza di sintomi vasomotori fino all'età prevista della menopausa naturale (*estrogeno da solo*)
- Donne in **peri-menopausa** o entro 10 anni dall'inizio naturale della menopausa (**<60 anni**) in caso di sintomi vasomotori moderati/gravi o con storia di endometriosi (*estrogeno/progestinico**)
- Donna con precedente episodio di **tromboembolismo venoso o con diabete di tipo 2** ben controllato (*estrogeno transdermico a basso dosaggio* dopo una valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio)

*il progestinico riduce il rischio di iperplasia e/o carcinoma dell'endometrio che si verifica con l'uso prolungato di estrogeni. In alternativa, come seconda scelta è possibile sostituire il progestinico con bazedoxifene (modulatore selettivo del recettore degli estrogeni), per limitare gli effetti avversi caratteristici dei progestinici (ritenzione idrica, tensione mammaria, cefalea)

Raccomandazione debole per:

- Donne con **atrofia vulvo-vaginale (estrogeni locali)** da soli o associati a TOS sistemica, a seconda della presenza di altri sintomi).
- Donne con **cefalea o ipertensione controllata (estrogeno transdermico a basso dosaggio)** dopo una valutazione individuale del rapporto rischio-benefici).

Non raccomandata

- **Donne asintomatiche** di età inferiore ai 60 anni nella prevenzione primaria e secondaria di patologie cardiovascolari, nella prevenzione primaria dell'osteoporosi* e del declino della funzione cognitiva (i rischi superano i benefici)

*Farmaci specifici per l'osteoporosi (es. bifosfonati) sono raccomandati come trattamento di prima linea nelle donne in postmenopausa con osteoporosi conclamata

Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long?

Leslie Cho¹, MD; Andrew M. Kaunitz, MD; Stephanie S. Faubion, MD, MBA; Sharonne N. Hayes¹, MD; Emily S. Lau², MD, MPH; Nicole Pristera, MD; Nandita Scott³, MD; Jan L. Shifren, MD; Chrisandra L. Shufelt⁴, MD, MS; Cynthia A. Stuenkel, MD; Kathryn J. Lindley⁵, MD; for the ACC CVD in Women Committee

Circulation. 2023;147:597–610. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559

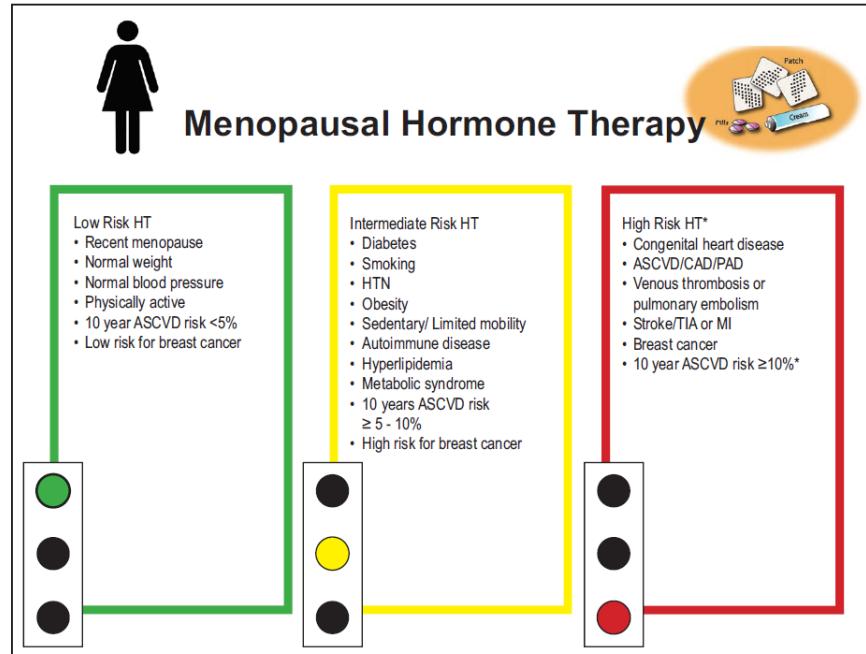


Figure 3. Menopausal hormone therapy recommendation by patient risk.

In general, it is advised to avoid systemic hormone therapy. Consider alternative therapy, and if severe vasomotor symptoms persist, individualized, shared decision-making is recommended. All women are candidates for low-dose vaginal estrogen therapy for genitourinary symptoms of menopause. ASCVD indicates atherosclerotic cardiovascular disease; CAD, coronary artery disease; HTN, hypertension; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral artery disease; and TIA, transient ischemic attack.

Schema terapeutico personalizzato in relazione al profilo di rischio clinico-anamnestico individuale. Informare le donne sui rischi/benefici del trattamento.

A chi? E quando?

- Donne in menopausa precoce (**prima dei 45 anni**) fino al raggiungimento dell'età media di insorgenza naturale della menopausa (intorno ai 50-52 anni).
- Donne con **età inferiore ai 60 anni**, entrate in menopausa da meno di 10 anni con disturbi vasomotori moderati/gravi. Evidenze limitate nelle donne con più di 65 anni.

Cosa? E per quanto tempo?

- Impiego di preparati a **basse dosi**. Le preparazioni transdermiche hanno un minore impatto sul sistema emocoagulativo.
- Rivalutare il trattamento** a 3 mesi e poi con cadenza annuale a meno che non vi siano indicazioni cliniche per una revisione anticipata (inefficacia, effetti collaterali o eventi avversi).
- Il trattamento dovrebbe durare il **minor tempo possibile** (<5 anni). Se i sintomi persistono o se la perdita ossea non è adeguatamente controllata, è possibile prolungare il trattamento oltre i 60 anni e/o 10 anni dopo l'inizio della menopausa

Tibolone (2,5 mg/die per os), steroide sintetico classificato come regolatore selettivo dell'attività estrogenica (STEAR) poiché agisce diversamente su vari tessuti e organi bersaglio (mammella, osso, endometrio, apparato urogenitale, sistema cardiovascolare). Il farmaco esercita un'**azione estrogenica, progestinica e debolmente androgenica**. Non è stato valutato nello studio WHI (*Women's Health Initiative*) ma in altri studi che hanno considerato le sue diverse azioni.

Benefici

Nelle donne in postmenopausa sintomatica limita i **sintomi vasomotori** e rallenta l'insorgenza di **osteoporosi**, con una efficacia sovrapponibile a quella della TOS, evitando il rischio di carcinoma dell'endometrio (da preferire nelle donne con storia di endometriosi). L'effetto androgenico, seppur debole, può limitare anche la **secchezza vaginale** e i **disturbi della libido**, con miglioramento del **tono dell'umore** e della qualità della vita.

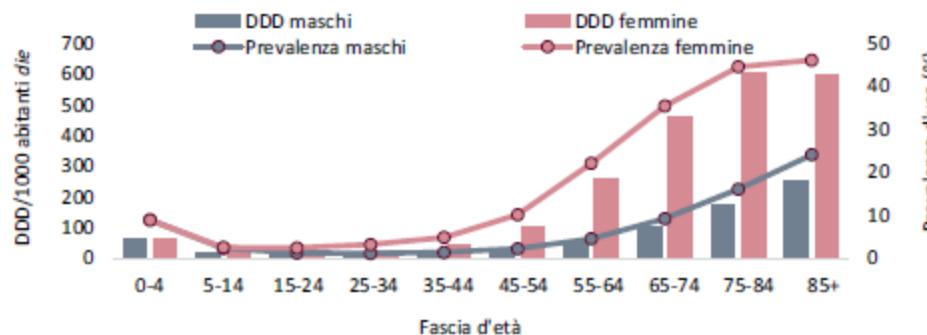
Rischi

Può aumentare il rischio di **carcinoma della mammella** in donne con storia familiare per la malattia e il rischio di **eventi trombotici arteriosi** (cardiopatia ischemica, infarto del miocardio e ictus) senza aumentare il rischio tromboembolico

- **Fezolinetant** (45 mg/die per os): antagonista selettivo del recettore della neurochinina-3), nuova opzione terapeutica approvata per i **sintomi vasomotori moderati-gravi** associati alla menopausa. Meno efficace della TOS, richiede un attento monitoraggio della funzionalità epatica prima e durante il trattamento per ridurre il rischio di grave danno epatico osservato con l'uso del farmaco (*Nota informativa AIFA, 13 gennaio 2025*)
- **Ospemifene**: modulatore selettivo del recettore degli estrogeni approvato nel trattamento dell'**atrofia vulvo-vaginale**, limita i disturbi genito-urinari associati alla menopausa. Il farmaco è capace di stimolare la crescita delle cellule dell'epitelio vaginale senza stimolare l'attività dei recettori per gli estrogeni nella mammella.
- **Antidepressivi SSRI** (es. *citalopram, escitalopram, paroxetina*) e **SNRI** (es. *venlafaxina, desvelafaxina*) e **altri farmaci attivi sul SNC** (es. *trazodone, gabapentin, pregabalin, ossibutinina, clonidina*). Non sono da offrire di routine come trattamento di prima linea per i soli sintomi vasomotori.
- **Fitoestrogeni** (es. *cimicifuga racemosa*) per gestire i sintomi vasomotori. Sono disponibili più preparazioni ma poiché sono classificati come integratori la loro sicurezza è incerta (la qualità, la purezza e i componenti dei prodotti possono essere sconosciuti). Possibili interazioni con altri farmaci.

Il trattamento farmacologico dell'osteoporosi

Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di farmaci per l'osteoporosi in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2024)



Spesa totale 2024:
571,2 milioni di € (2,1% spesa SSN)

Consumi totali 2024:
149,1 DDD/1000 abitanti die
(10,4% dei consumi SSN)

Prevalenza d'uso 3 volte maggiore nelle femmine rispetto ai maschi

Tabella 3.8.1b Esposizione e durata di terapia di farmaci per l'osteoporosi per sottogruppo in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2024)

Sottogruppo	Prevalenza d'uso (%)			Età mediana	Costo per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
	maschi	femmine	totale					
Vitamina D e analoghi	4,7	15,5	10,2	69	36,87	409,6	250,0	16,2
Anticorpi monoclonali-denosumab	0,1	0,7	0,4	74	336,56	337,7	363,6	31,6
Bifosfonati da soli	0,2	2,3	1,3	72	111,53	225,3	240,0	10,1
Teriparatide	<0,05	0,1	<0,05	74	2.221,06	218,2	210,0	9,7
Bifosfonati in associazione	<0,05	0,5	0,3	74	130,77	224,8	252,0	7,7
Calcio e vitamina D	0,3	1,6	1,0	73	34,02	131,4	120,0	24,0
Anticorpi monoclonali-romosozumab	<0,05	<0,05	<0,05	71	2.349,24	167,3	150,4	10,7
Calcio	0,1	0,4	0,3	71	23,76	42,4	20,0	29,6
SERM - modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni	<0,05	<0,05	<0,05	66	183,36	237,9	280,0	7,0
Farmaci per l'osteoporosi	5,0	17,4	11,3	70	71,61	424,9	252,0	14,9

Fonte: Rapporto OsMed sull'Uso dei Farmaci in Italia, 2024

Consumo e spesa per i farmaci per l'osteoporosi

Colecalciferolo primo principio attivo anche per acquisto privato da parte del cittadino con una spesa complessiva di 74,1 milioni di € (+4,5% rispetto al 2023)



Dati nazionali di spesa, consumo ed esposizione per sottogruppo e sostanza

Tabella 3.8.1a Farmaci per l'osteoporosi, spesa *pro capite* e consumo (DDD/1000 abitanti die) per sottogruppo e per sostanza: confronto 2014-2024

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 24-23	CAGR % 14-24	DDD/1000 ab die	Δ % 24-23	CAGR % 14-24	Costo medio DDD	Δ % 24-23
Vitamina D e analoghi	3,87	-3,6	6,0	120,2	-1,5	4,7	0,09	-2,5
Anticorpi monoclonali-denosumab	1,82	12,6	16,7	5,8	12,6	17,0	0,86	-0,3
Bifosfonati da soli	1,53	4,7	-0,5	8,0	6,0	1,2	0,52	-1,5
Teriparatide	0,85	13,2	-0,2	0,3	14,0	4,2	9,26	-0,9
Anticorpi monoclonali-burosumab	0,52	45,1	-	<0,05	58,6	-	129,77	-8,7
Bifosfonati in associazione	0,40	-0,7	-9,3	1,9	-0,2	-5,6	0,58	-0,8
Calcio e vitamina D	0,33	15,3	-4,0	3,6	16,2	-4,3	0,26	-1,0
Anticorpi monoclonali-romosozumab	0,28	>100	-	0,1	>100	-	14,02	0,1
Calcio	0,07	-16,9	-4,7	0,4	-21,3	-12,2	0,52	5,3
SERM - modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni	0,01	0,8	-3,3	<0,05	-0,3	-3,4	0,77	0,9
Farmaci per l'osteoporosi	9,68	6,6	3,4	140,1	-0,2	3,9	0,19	6,5
colecalciferolo	3,21	-4,6	6,2	117,7	-1,5	4,7	0,07	-3,4
denosumab	1,82	12,6	16,7	5,8	12,6	17,0	0,86	-0,3
acido alendronico	0,93	6,6	3,8	5,2	9,0	5,3	0,49	-2,5
teriparatide	0,85	13,2	-0,2	0,3	14,0	4,2	9,26	-0,9
burosumab	0,52	45,1	-	<0,05	58,6	-	129,77	-8,7
acido alendronico/ colecalciferolo	0,40	-0,7	-9,3	1,9	-0,2	-5,6	0,58	-0,8
acido risedronico	0,38	1,8	-3,6	2,2	2,1	-2,3	0,47	-0,6
calcio/colecalciferolo	0,33	15,3	-4,0	3,6	16,2	-4,3	0,26	-1,0
romosozumab	0,28	192,9	-	0,1	191,9	-	14,02	0,1
calcifediolo	0,23	1,8	9,8	0,2	1,9	9,7	3,61	-0,4

NOTA 96 PER LA PRESCRIZIONE DI FARMACI A BASE DI VITAMINA D

Farmaci inclusi nella Nota AIFA:

- colecalciferolo
- colecalciferolo/sali di calcio
- calcifediolo

La prescrizione a carico del SSN dei farmaci inclusi nella Nota con indicazione "prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D" nell'adulto (>18 anni) è limitata alla prevenzione e al trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici:

- A. indipendentemente dalla determinazione della 25(OH)D
- persone istituzionalizzate
 - persone con gravi deficit motori o allettate che vivono al proprio domicilio
 - donne in gravidanza o in allattamento
 - persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa non candidate a terapia remineralizzante (vedi [Nota 79](#))

5. Sintesi delle evidenze scientifiche dei più recenti studi

Indicazioni muscolo-scheletriche: funzione muscolare, cadute, densità minerale ossea e fratture	Le persone con livelli compresi tra 20 e 30 ng/mL non dovrebbero essere trattate a meno di condizioni particolari: <ul style="list-style-type: none"> ✓ iperparatiroidismo; ✓ in associazione a terapie remineralizzanti.
Area cardiovascolare	La somministrazione di vitamina D per la prevenzione cardiovascolare e cerebrovascolare va considerata <u>inappropriata</u> .
Area oncologica	La somministrazione di vitamina D per la prevenzione dei tumori va considerata <u>inappropriata</u>
Area respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Efficacia del trattamento con vitamina D evidenziata in pazienti con livelli di 25OHD molto bassi (< 10 ng/mL) portati al target di 30 ng/mL. ✓ Inefficacia della somministrazione in bolo.

Fonte: Rapporto OsMed sull'Uso dei Farmaci in Italia, 2024

Press Announcements / HHS Advances Women's Health. Removes Misleading FDA Warnings on Hormone Replacement Therapy

Search

FDA NEWS RELEASE

HHS Advances Women's Health, Removes Misleading FDA Warnings on Hormone Replacement Therapy

For immediate Release: November 10, 2025

The U.S. Department of Health and Human Services (HHS) today announced historic action to restore gold-standard science to women's health. After more than two decades of fear and misinformation surrounding hormone replacement therapy (HRT), the U.S. Food and Drug Administration (FDA) is initiating the removal of broad "black box" warnings from HRT products for menopause.

Health and Human Services Secretary Robert F. Kennedy Jr. and FDA Commissioner Marty Makary, M.D., M.P.H. made the announcement at a [press conference](#) at HHS with more than 200 people in attendance, including Second Lady of the United States Usha Vance and Secretary of Labor Lori Chavez-DeRemer.

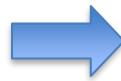
Removal of "Black Box" Warnings

- The FDA is requesting that companies make changes to the labeling to provide current, accurate and balanced information about the benefits and risks of these drugs, so women, in consultation with their healthcare providers, can make the best decisions for their health.
- Specifically, the agency is working with companies to update language in product labeling to remove references to risks of cardiovascular disease, breast cancer, and probable dementia. The FDA is not seeking to remove the boxed warning for endometrial cancer for systemic estrogen-alone products.
- Though the starting time of HRT and duration of use are decisions made between the prescriber and the individual patient, the FDA's labeled recommendation will be to start HRT within 10 years of menopause onset or before 60 years of age for systemic HRT.
- This action follows the FDA's assessment of the current relevant literature, including a reanalysis of data from younger cohorts of patients who initiated HRT within ten years of the onset of menopause.
- The FDA recently approved a generic version of Premarin (conjugated estrogens) tablets, a complex mixture of estrogens used to treat various conditions related to menopause and hormone deficiencies.
- The FDA has also approved non-hormonal medication for treating moderate to severe vasomotor symptoms, such as hot flashes.

Content current as of:
11/10/2025

Follow FDA

- [Follow @US_FDA](#)
- [Follow FDA](#)
- [Follow @FDAMedia](#)



La FDA statunitense decide di rimuovere il «warning» più severo relativo ai rischi cardiovascolari, carcinoma alla mammella e demenza derivanti dall'utilizzo della TOS dai foglietti illustrativi di oltre venti farmaci.

Non si tratta di dichiarare che la TOS sia sicura per tutte le donne, ma di offrire un quadro più equilibrato, in cui **medico e paziente valutano insieme quando e come iniziare la terapia, con quale formulazione e per quanto tempo.**

Se da una parte l'FDA riduce l'allarmismo sull'uso della TOS nelle donne in menopausa, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), linee guida internazionali ed esperti continuano a raccomandare un approccio più conservativo e prudente



© International Agency for Research on Cancer, 2025

European Code Against Cancer, 5th edition

14 ways you can help prevent cancer



Hormone replacement therapy

If you decide to use hormone replacement therapy (for menopausal symptoms) after a thorough discussion with your health-care professional, limit its use to the shortest duration possible.

The following policy recommendations are aligned with existing international policies:

Hormone replacement therapy

- Make provisions for:
 - Easy access to health-care professionals for women to discuss their menopausal symptoms and the benefits and harms of using hormone replacement therapy (HRT) and non-hormonal alternatives.
 - Assessment of baseline cancer risk, including mammography before starting to use HRT, where applicable.
 - Availability, on a prescription-only basis, of various formulations to personalize use of HRT and minimize risks.
 - Periodic re-evaluation of symptoms and HRT use.

References

• Menopause: identification and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline NG23. London: NICE; 2024.

American Family Physician · Issues · AFP By Topic · Collections · CME Quiz · Blog

← PREV ARTICLE

JUL 2025

NEXT ARTICLE →

EDITORIALS

Menopausal Hormone Therapy: Limited Benefits, Significant Harms

 PDF  Print  Comments

ADRIANE FUGH-BERMAN, MD, AND BARBARA MINTZES, PhD

 Am Fam Physician. 2025;112(1):15-16

 Author disclosure: Dr. Fugh-Berman is a paid expert witness in litigation regarding pharmaceutical and medical device-marketing practices; however, she has not been involved in cases related to menopausal hormonal therapy for more than 10 years.

Recent publications in the medical literature and the popular press misattribute dozens of symptoms to menopause, stressing the health benefits of menopausal hormone therapy while underplaying its risks.¹⁻¹¹

The only symptoms unequivocally associated with menopause are hot flashes, vaginal dryness, and night sweats, which can cause sleep disturbances.¹² Other symptoms attributed to menopause, including aches and pains, tiredness, incontinence, and mood disorders, are equally common among older men and more fairly attributed to aging.¹³

KEY MESSAGE

- La **menopausa** è un **evento fisiologico** della vita della donna, che in alcuni casi può impattare sulla qualità della vita (es. sintomi vasomotori)
- La carenza estrogenica in associazione con l'avanzare dell'età può aumentare il rischio di sviluppare **patologie cardiovascolari, osteoporosi e malattie neurodegenerative** nel lungo termine.
- Evidenze e linee guida raccomandano la **Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) per i sintomi vasomotori** secondo uno schema terapeutico personalizzato considerando età, tempo dalla menopausa e storia clinico-anamnestica della donna, bilanciando accuratamente i rischi rispetto ai benefici.
- In **donne asintomatiche** di età inferiore ai 60 anni **i rischi della TOS superano i benefici** nel trattamento a lungo termine per la prevenzione di patologie croniche, come osteoporosi, eventi cardiovascolari e demenza.
- Sono disponibili **alternative non ormonali** per limitare i sintomi menopausali nelle donne in cui la TOS non è raccomandata o non preferita dalla donna.
- **Farmaci specifici per l'osteoporosi** (es. bifosfonati) sono efficaci come trattamento di prima linea nelle donne in postmenopausa con osteoporosi conclamata.

Grazie per l'attenzione

Pierluigi Russo
p.russo@aifa.gov.it

www.aifa.gov.it



ATC	Tipo	Principio attivo	Formulazione	Classe	Indicazione	Note
G03CA03	estrogeni	estradiolo	Orale	C	Solo TOS	
G03CA03	estrogeni	estradiolo	Cerotto transdermico	A	Solo TOS	
G03CA03	estrogeni	estradiolo	Gel transdermico	C	Solo TOS	
G03CA03	estrogeni	estradiolo	Spray transdermico	C	Solo TOS	
G03CA03	estrogeni	estradiolo	Dispositivo vaginale	C	Vaginite atrofica postmenopausa	
G03CA03	estrogeni	estradiolo	Compresse vaginali	C	Vaginite atrofica postmenopausa	
G03CA04	estrogeni	estriolo	Ovuli vaginali	C	Vaginite atrofica postmenopausa	
G03FA12	associazioni fisse estro-progestiniche	medrossiprogesterone/estrogeni coniugati naturali	orale	C	Solo TOS	Revoca su rinuncia/decadenza
G03FB06	associazioni fisse estro-progestiniche	medrossiprogesterone/estradiolo	orale	C	Solo TOS	
G03FB08	preparati sequenziali estro-progestinici	didrogestrone/estradiolo	orale	A	Solo TOS	A confezione da 14 cpr (C confezione da 42 cpr)
G03FA14	associazioni fisse estro-progestiniche	didrogestrone/estradiolo	orale	A	Solo TOS	A confezione da 28 cpr (C confezione da 84 e 280 cpr)
G03FA01	associazioni fisse estro-progestiniche	noretisterone 0,1 mg/estradiolo 0,5 mg	orale	A	Solo TOS	
G03FA01	associazioni fisse estro-progestiniche	noretisterone 0,5 mg/estradiolo 1 mg	orale	C	Solo TOS	
G03FA01	associazioni fisse estro-progestiniche	noretisterone 1 mg/estradiolo 2 mg	orale	C	Solo TOS	Revoca su rinuncia/decadenza
G03FB05	preparati sequenziali estro-progestinici	noretisterone/estradiolo	Cerotto transdermico	A	Solo TOS	A (1 confezione in C è in revoca su rinuncia)
G03FB05	preparati sequenziali estro-progestinici	noretisterone/estradiolo	Orale	C	Solo TOS	Revoca su rinuncia
G03FB12	preparati sequenziali estro-progestinici	nomegestrolo 3,75-1,5 mg/estradiolo 1,5 mg	Orale	A	Solo TOS	anche come contraccettivo per altri dosaggi e diverso ATC G03AA14
G03FA17	associazioni fisse estro-progestiniche	drospirenone/estradiolo	Orale	A	Solo TOS	A (1 confezione in C)
G03FA11	associazioni fisse estro-progestiniche	levonorgestrel/estradiolo	Cerotto transdermico	A	Solo TOS	
G03FB09	preparati sequenziali estro-progestinici	levonorgestrel/estradiolo	Cerotto transdermico	A	Solo TOS	A (1 confezione in C) tutte in decadenza
G03AB08	associazioni fisse estro-progestiniche	dienogest 2 mg/estradiolo 1 mg	Orale	C	TOS e contraccezione	solo una specialità (PAUDIEN) ha indicazione nella TOS, tutte le altre sono contraccettivi (stesso ATC e principi attivi ma altri dosaggi)
G03FA04	associazioni fisse estro-progestiniche	progesterone/estradiolo	Orale	C	Solo TOS	

Terapia ormonale alternativa orale (Tibolone)
classificata in A

Terapie non ormonali orali (Fezolinetant e Ospemifene)
classificate in C

Farmaci per la TOS in commercio in Italia

ATC	Principio attivo	Tipo di preparato	Formulazione	Rimborsabilità	Solo TOS
G03FA12	Estrogeni coniugati naturali/ Medrossiprogesterone	Associazioni fisse estro-progestiniche	orale	C	
G03FB08	Didrogestrone/Estradiolo	Preparati sequenziali estro-progestinici	orale	A	
G03FA14	Didrogestrone/Estradiolo	Associazioni fisse estro-progestiniche	orale	A	
G03FA01	Noretisterone/Estradiolo	Associazioni fisse estro-progestiniche	orale	A	
G03FB05	Noretisterone/Estradiolo	Preparati sequenziali estro-progestinici	transdermica	A	
G03FB12	Nomegestrolo/Estradiolo	Preparati sequenziali estro-progestinici	orale	A	
G03FA17	Drospirenone/Estradiolo	Associazioni fisse estro-progestiniche	orale	A	
G03FA11	Levonorgestrel/Estradiolo	Associazioni fisse estro-progestiniche	transdermica	A	
G03FA15	Dienogest/Estradiolo	Associazioni fisse estro-progestiniche	orale	C	
G03FA04	Progesterone/Estradiolo	Associazioni fisse estro-progestiniche	orale	C	
G03CC07	Estrogeni coniugati naturali/ Bazedoxifene	Estrogeni associati con altri farmaci	orale	C	

Terapia ormonale alternativa orale (Tibolone)
classificata in A

Terapie non ormonali orali (Fezolinetant e Ospemifene)
classificate in C