

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Equín 0.6 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0.625 mg de estrógenos conjugados.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene c.s.p 100 mg de lactosa anhidra, y 15,000 mg de almidón de maíz.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, ranurados y marcados con el anagrama E por una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los signos y síntomas de déficit estrogénico debido a la menopausia, natural o provocada quirúrgicamente, p.ej. sofocos, sudoración nocturna, trastornos urogenitales (vulvovaginitis atrófica).

Prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de futuras fracturas, que no toleran o en las que están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de osteoporosis

En mujeres con útero intacto, la administración de estrógenos deberá acompañarse siempre de la administración secuencial de un progestágeno.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Vía oral

#### Posología

La posología es de 1-2 comprimidos al día en administración cíclica o continua. En mujeres con útero intacto, el estrógeno (Equín 0.6 mg comprimidos) se administra diariamente y el progestágeno durante un periodo de 12 ó 14 días del mes / ciclo de 28 días.

- La terapia hormonal sustitutiva (THS) debe continuarse sólo mientras los beneficios superen los riesgos para la paciente.
- Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz y durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible.

No se recomienda añadir un progestágeno en mujeres histerectomizadas, a no ser que exista un diagnóstico previo de endometriosis.

El olvido de una dosis incrementa las posibilidades de sangrado y manchado durante el ciclo. No se debe tomar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### Forma de administración

La ranura no sirve para dividir en dosis iguales

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo.
- Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (p. ej. cáncer de endometrio).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Hiperplasia de endometrio no tratada.
- Tromboembolismo venoso (TEV) idiopático o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Alteración trombofílica conocida (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o deficiencia de antitrombina, ver sección 4.4).
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej. angina, infarto de miocardio).
- Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas.
- Porfiria.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS sólo debe de iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe de realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe de mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

**Examen médico/seguimiento** Antes de iniciar o reinstaurar el tratamiento hormonal de sustitución (THS) debe realizarse una historia clínica completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis) debe de tener en cuenta la historia clínica y las contraindicaciones y advertencias de uso de la THS.

Se recomiendan exámenes médicos regulares durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de las condiciones de cada mujer. Debe orientarse a las mujeres acerca de cuáles son los cambios que detecten en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera (ver “cáncer de mama” más adelante). Las exploraciones, incluyendo mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

Se deberá siempre considerar la administración de la menor dosis y la duración de tratamiento más corta.

Las mujeres histerectomizadas que requieren terapia hormonal postmenopáusica deberán recibir tratamiento sustitutivo con estrógenos solos a no ser que exista un diagnóstico de endometriosis.

**Condiciones que necesitan supervisión** Las condiciones que seguidamente se enumeran pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Equín 0.6 mg comprimidos:

Si aparece cualquiera de estas situaciones o ha ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo debe vigilarse estrechamente a la paciente.

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis.
- Antecedentes o factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación).
- Factores de riesgo para tumores estrógeno dependientes, p. ej. cáncer de mama en familiares de primer grado.
- Hipertensión arterial.
- Trastornos hepáticos (p. ej. adenoma hepático).
- Trastornos renales.
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular.
- Colelitiasis.
- Migraña o cefalea (grave).
- Lupus eritematoso sistémico (LES).
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación).
- Epilepsia.
- Asma.
- Otosclerosis.
- Prurito.

Si se diagnostica un empeoramiento de cualquiera de las condiciones anteriores o se sospecha su aparición durante el tratamiento con THS, deberán reevaluarse los beneficios y riesgos de la THS y en base a ello la pertinencia de continuar el tratamiento.

### **Razones para la retirada inmediata del tratamiento**

Se deberá suspender inmediatamente el tratamiento si aparece cualquiera de las siguientes situaciones: ictericia o deterioro de la función hepática, aumento significativo de la presión arterial, dolor de cabeza de tipo migrañoso y embarazo, o en caso de que aparezca cualquiera de las condiciones descritas en la sección 4.3.

### **Cáncer de endometrio**

El riesgo de hiperplasia y de cáncer de endometrio se incrementa en mujeres que reciben estrógenos solos durante periodos prolongados. Con el fin de reducirse este incremento el riesgo en mujeres con útero intacto, es necesario combinar un progestágeno durante al menos 12 días por ciclo (ver sección 4.8).

Durante los primeros meses de tratamiento suelen producirse hemorragias y sangrados irregulares. Si estas hemorragias aparecen después de algún tiempo de haber iniciado el tratamiento o persisten una vez que el tratamiento se ha interrumpido, deberá investigarse la etiología de la hemorragia, realizando incluso una biopsia endometrial para excluir malignidad endometrial.

La estimulación estrogénica puede dar lugar a una transformación premaligna o maligna de un foco residual de endometriosis. Por ello, en mujeres histerectomizadas debido a una endometriosis, debe de añadirse un progestágeno, especialmente si se conoce que existe una endometriosis residual.

### **Cáncer de mama**

En el estudio WHI, la administración en forma continua de estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona se asoció con tumores de mama de tamaño ligeramente mayor y también con una mayor frecuencia de metástasis en nódulos linfáticos comparado con el placebo.

En conjunto los datos muestran un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS con estrógenos-progestágenos combinados o THS con estrógenos solo, que depende de la duración del uso de THS.

#### Terapia de estrógenos-progestágenos combinados

- El ensayo aleatorizado y controlado con placebo el estudio de iniciativa de salud de la mujer (WHI, por sus siglas en inglés), y un metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos coinciden en observar un aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que tomaban estrógenos-progestágenos combinados como THS, que se manifiesta alrededor de 3 (1-4) años después (ver sección 4.8).

#### Terapia de estrógenos solos:

- En el ensayo WHI no se detectó un aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres hysterectomizadas que tomaban estrógenos en monoterapia. La mayor parte de los estudios observacionales han notificado un ligero aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama, que es inferior al observado en las mujeres que toman estrógenos asociados con progestágenos (ver sección 4.8).

Los resultados de un metaanálisis a gran escala mostraron que después de suspender el tratamiento, el aumento del riesgo disminuirá con el tiempo y el tiempo necesario para volver a los valores iniciales depende de la duración del uso previo de la THS. Cuando se haya usado THS durante más de cinco años, el riesgo puede persistir más de 10 años.

La THS, especialmente la combinación estrógeno+progestágeno, incrementa la densidad de la imágenes de las mamografías, lo que puede dificultar la detección de cáncer de mama.

### **Tromboembolismo venoso**

La THS se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Un ensayo controlado randomizado y estudios epidemiológicos han encontrado un riesgo de 2 a 3 veces mayor en las pacientes tratadas que en las no tratadas. Para mujeres no tratadas, se estima que el número de casos de TEV que aparecen en un periodo de 5 años es de unos 3 por cada 1000 mujeres de 50-59 años y de 8 por cada 1000 mujeres de 60-69 años. Se estima que en mujeres sanas que utilizan THS durante 5 años, el número adicional de casos de TEV en un periodo de 5 años sería de 2 a 6 (mejor estimación = 4) de cada 1000 mujeres de 50-59 años y de 5 a 15 (mejor estimación = 9) de cada 1000 mujeres de 60-69 años. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS (ver sección 4.8).

Los pacientes con estados trombofílicos conocidos tienen un mayor riesgo de TEV y la TRH puede aumentar este riesgo. Por tanto, la TRH está contraindicada en estos pacientes (ver sección 4.3). Entre los factores de riesgo de TEV caben mencionar antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal  $>30 \text{ Kg/m}^2$ ) y lupus eritematoso sistémico (LES). No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV.

Las pacientes con antecedentes de TEV o estados trombofílicos conocidos tienen más riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. Con el fin de descartar una posible predisposición trombofílica se deberá estudiar la existencia de antecedentes personales o familiares de tromboembolismo o aborto espontáneo recurrentes. En estas pacientes el uso de THS ha de considerarse contraindicado hasta que se haya realizado una evaluación a fondo de los factores trombofílicos o se haya iniciado el tratamiento anticoagulante. Las mujeres que ya estén siendo tratadas con anticoagulantes requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y los riesgos de la THS antes de comenzar el tratamiento.

El riesgo de TEV puede incrementarse temporalmente con una inmovilización prolongada, y tras un traumatismo importante o cirugía mayor. Tras una intervención quirúrgica, y al igual que a todas las

pacientes en el postoperatorio, se prestará especial atención a las medidas profilácticas para prevenir el TEV. Es conveniente la interrupción temporal del tratamiento de 4 a 6 semanas antes de intervenciones quirúrgicas tras las que se prevea una inmovilización prolongada, como puede ser la cirugía electiva, particularmente cirugía abdominal y la cirugía ortopédica de miembros inferiores. El tratamiento no debe reinstaurarse hasta que la mujer tenga de nuevo movilidad completa.

El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Las mujeres deben ser advertidas de que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej. tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

### **Enfermedad cardiovascular**

No deberá utilizarse la THS para prevenir enfermedades cardiovasculares.

Los datos procedentes de ensayos clínicos controlados randomizados no muestran beneficio cardiovascular con el tratamiento continuo combinado con estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (MPA). Dos ensayos clínicos a gran escala (WHI y HERS: Heart and Estrogen/progestin replacement Study) han demostrado un posible aumento de riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio global.

En un gran ensayo clínico randomizado (ensayo WHI) se halló, como resultado secundario, un aumento del riesgo de accidente vascular cerebral de tipo isquémico en mujeres sanas durante el tratamiento continuo combinado con estrógenos conjugados y MPA. En mujeres que no utilizan THS, se estima que el número de casos de accidente vascular cerebral que aparecen en un periodo de 5 años es de unos 3 por cada 1000 mujeres de 50-59 años y de 11 por cada 1000 mujeres de 60-69 años. Se estima que para mujeres que utilizan estrógenos conjugados y MPA durante 5 años, el número de casos adicionales será de 0 a 3 (mejor estimación = 1) por cada 1000 mujeres tratadas de 50-59 años y de 1 a 9 (mejor estimación = 4) por cada 1000 mujeres tratadas de 60-69 años.

Para otros productos de THS existen solamente datos limitados procedentes de ensayos controlados randomizados que evalúen el riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovascular o de accidente vascular cerebral asociado a THS. Por lo tanto, no existen datos que apoyen que la frecuencia de acontecimientos cardiovasculares o de accidentes vasculares cerebrales pueda ser diferente con Equín 0.6 mg comprimidos.

### **Enfermedad de las arterias coronarias (EAC)**

No hay pruebas de ensayos controlados aleatorios contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS combinada de estrógeno-progestágeno o solo estrógeno.

- Terapia combinada de estrógenos y progestágenos: El riesgo relativo de enfermedad coronaria durante el uso de THS combinada con estrógenos y progestágenos aumenta ligeramente. Como el riesgo absoluto inicial de enfermedad coronaria depende en gran medida de la edad, el número de casos adicionales de enfermedad coronaria debido al uso de estrógenos y progestágenos es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará una edad más avanzada.

- Solo estrógeno: Los datos controlados aleatorios no encontraron un mayor riesgo de enfermedad coronaria en mujeres histerectomizadas que usaban terapia con estrógenos solos.

### **Accidente cerebrovascular isquémico**

La terapia combinada de estrógenos-progestágenos y solo estrógenos se asocia con un aumento de hasta 1,5 veces en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo inicial de sufrir un ictus depende en gran medida de la edad, el riesgo general de sufrir un ictus en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad (ver sección 4.8).

### **Cáncer de ovario**

El cáncer de ovario se produce con menos frecuencia que el cáncer de mama.

Las evidencias epidemiológicas de un gran meta-análisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres en tratamiento con THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos, que se hace evidente a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento.

Algunos otros estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso de THS combinadas puede asociarse a un riesgo similar o ligeramente inferior (ver sección 4.8).

### **Otras condiciones**

Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos. También se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con insuficiencia renal en fase terminal ya que el nivel plasmático de los principios activos circulantes de Equín 0.6 mg comprimidos es probable que aumente.

Las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente deberán ser estrechamente vigiladas durante el tratamiento sustitutivo con estrógenos u hormonas, dado que se han descrito raramente casos de elevaciones importantes de triglicéridos plasmáticos, que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis con el tratamiento oral con estrógeno en pacientes con esta alteración.

Aunque los datos recogidos hasta la actualidad sugieren que los estrógenos no alteran el metabolismo de los carbohidratos, las mujeres diabéticas deberán ser controladas durante el inicio del tratamiento hasta que no se disponga de más información.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

La THS no debe utilizarse para mejorar la función cognitiva o prevenir el deterioro cognitivo, ya que no se ha demostrado eficacia en esta indicación. Existen datos del ensayo WHI que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan el tratamiento continuo combinado con estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona después de los 65 años. Se desconoce si estos hallazgos son aplicables a mujeres postmenopáusicas más jóvenes o a otros productos utilizados como THS.

Los estrógenos aumentan la unión de globulina tiroidea (TBG), dando lugar a niveles aumentados de hormona tiroidea circulante, como refleja la PBI (yodo ligado a proteína), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La recaptación de T3 está disminuida, lo que refleja el aumento de TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Las concentraciones séricas de otras proteínas de unión pueden también verse modificadas, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG), la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), lo que dará lugar a una elevación de los niveles de corticosteroides y esteroides séricos respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina o ceruloplasmina, pueden verse también incrementadas.

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

Deberá advertirse a las mujeres que Equín 0.6 mg comprimidos no es un anticonceptivo, ni restablecerá la fertilidad.

### **ALT elevada**

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con el régimen combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en mujeres

que usaban medicamentos que contienen etinilestradiol. Además, en pacientes también tratados con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que usaban medicamentos que contienen etinilestradiol. Las mujeres que utilizaban medicamentos que contenían estrógenos distintos del etinilestradiol, como el estradiol, tuvieron una tasa de elevación de ALT similar a las que no recibían ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de mujeres que toman estos otros estrógenos, se justifica la precaución con la coadministración con el régimen farmacológico combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir y también con el régimen glecaprevir/pibrentasvir. Ver sección 4.5.

#### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactosa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias que se conoce que inducen los enzimas metabolizadores de fármacos, específicamente los enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p. ej. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina), meprobamato, fenilbutazona y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Se deberá tener precaución si la mujer está tomando inhibidores de la proteasa (p. ej. ritonavir y nelfinavir), que son inhibidores potentes de los enzimas del citocromo P450, pero por el contrario, muestran propiedades inductoras cuando se utilizan de forma concomitante con hormonas esteroides.

Preparaciones a base de plantas medicinales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) también pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos.

Clínicamente, un aumento en el metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede traducirse en una reducción de sus efectos y en cambios en el patrón de los sangrados uterinos.

#### **Efecto de la THS con estrógenos sobre otros medicamentos**

Se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos reducen significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, cuando se coadministran, debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de las convulsiones. Aunque no se ha estudiado la posible interacción entre la terapia de reemplazo hormonal y lamotrigina, se espera que exista una interacción similar, que puede conducir a una reducción en el control de las convulsiones entre las mujeres que toman ambos medicamentos juntos.

#### **Interacciones farmacodinámicas**

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en mujeres que usaban medicamentos que contienen etinilestradiol. Las mujeres que utilizaban medicamentos que contenían estrógenos distintos del etinilestradiol, como el estradiol, tuvieron una tasa de elevación de ALT similar a las que no recibían ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de mujeres que toman estos otros estrógenos, se justifica la precaución con la coadministración con el régimen farmacológico combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir y también el régimen con glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.4).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Equín 0.6 mg comprimidos mg comprimidos está contraindicado durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con Equín 0.6 mg comprimidos, éste debe interrumpirse inmediatamente. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha en los que se refería una exposición fetal inadvertida a estrógenos no mostraron efectos teratogénos o fetotóxicos.

Equín 0.6 mg comprimidos está contraindicado durante la lactancia.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Equín 0.6 mg comprimidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas que aparecen con la terapia a base de estrógenos conjugados (Equín 0.6 mg comprimidos) no son muy frecuentes, globalmente pueden ocurrir en como máximo un 10% de las pacientes tratadas. Estas reacciones son: náuseas y vómitos, hemorragias vaginales, aumento del tamaño de tumores uterinos benignos, sensación de tensión e hipersensibilidad en las mamas, aumento del tamaño de las mamas, retención hidrosalina, ictericia colestática, dolor de cabeza, depresión, mareos, cloasma, erupciones o urticaria.

<b>Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)</b>	<b>Muy frecuente (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frecuente (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Poco frecuente (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rara (<math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>
Infecciones e infestaciones			Vaginitis	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas		Hiperplasia endometrial	Cáncer de mama	Cáncer de ovarios
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas
Trastornos metabólicos y de la nutrición		Aumento de peso		Intolerancia a la glucosa
Trastornos psiquiátricos		Depresión	Cambios en la libido y humor	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, cefalea	Vértigo, migrañas	Accidente cerebrovascular/ictus
Trastornos oculares				Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos vasculares			Tromboembolismo venoso	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Exacerbación del asma
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares		Hepatitis colestática, ictericia.		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia		Erupciones, urticaria, cloasma, hirsutismo

Trastornos del aparato reproductivo y las mamas		Hemorragias vaginales, secreciones mamarias. Ginecomastia, mastalgia. Amenorrea, dismenorrea	Alteración del flujo menstrual	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Edema	

### Cáncer de mama:

- Se notifica un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama de hasta 2 veces en mujeres tomando estrógenos-progestágenos combinados como THS durante más de 5 años.
- El aumento del riesgo en mujeres que reciban tratamiento con solo estrógenos es menor que el observado en mujeres que reciban estrógenos-progestágenos combinados.
- El nivel de riesgo depende de la duración de uso (ver sección 4.4).
- Se presentan las estimaciones de los cálculos del riesgo absoluto basados en resultados del mayor ensayo aleatorizado y controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor metaanálisis de estudios prospectivos epidemiológicos.

El mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos – Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de uso en mujeres con un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un periodo de 5 años (50-54 años)*	Riesgo Relativo	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que toman THS después de 5 años
THS con estrógenos solo			
50	13,3	1,2	2,7
Estrógenos- progestágenos combinados			
50	13,3	1,6	8,0

\* Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama difiere según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.

Estimación del riesgo adicional de cáncer de mama tras 10 años de uso en mujeres con IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un periodo de 10 años (50-59 años)*	Riesgo Relativo	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que toman THS después de 10 años
THS con estrógenos solo			
50	26,6	1,3	7,1
Estrógenos-progestágenos combinados			
50	26,6	1,8	20,8

\* Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.

### Estudio WHI en EEUU: Riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad	Incidencia por cada 1000 mujeres en el grupo de placebo durante 5 años	Riesgo relativo e IC del 95%	Casos adicionales por cada 100 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95%)
		Solo estrógenos	
50-79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*
		Estrógenos y progestágenos**	
50-79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)

\*Estudio WHI en mujeres sin útero, el cual no mostró un aumento en el riesgo de cáncer de mama.

\*\*Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían usado THS antes del estudio, no hubo un mayor riesgo aparente durante los primeros 5 años de tratamiento; después de 5 años, el riesgo fue mayor que en las no usuarias.

### Cáncer de endometrio

En mujeres con útero intacto, el riesgo de hiperplasia de endometrio y cáncer de endometrio aumenta con la duración del tratamiento con estrógenos solos. De acuerdo con los resultados de estudios epidemiológicos, la mejor estimación del riesgo para mujeres no usuarias de THS es que aproximadamente 5 de cada 1000 mujeres de edades comprendidas entre los 50 y 65 años serán diagnosticadas de cáncer de endometrio. Dependiendo de la duración de tratamiento y la dosis de estrógenos, el incremento del riesgo de cáncer de endometrio en usuarias de estrógenos en monoterapia es de 2 a 12 veces mayor, comparado con las no usuarias. Cuando se añade un progestágeno a la THS con estrógenos solos se reduce de manera muy importante este incremento del riesgo.

Se han descrito otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento de estrógeno solo o combinado estrógeno/progestágeno:

- Neoplasias estrógeno-dependientes benignas o malignas, p.ej. cáncer de endometrio.
- Tromboembolismo venoso, p.ej. trombosis venosa profunda en piernas o pelvis y embolismo pulmonar, exacerbación de venas varicosas, hipertensión (ver secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).
- Infarto de miocardio.
- Accidente vascular cerebral.
- Alteraciones subcutáneas y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular, dermatitis de contacto, alteraciones de la pigmentación, prurito generalizado y exantema.
- Alteración de la vesícula biliar.
- Probable demencia (ver sección 4.4.).

### Cáncer de ovario

El uso de THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente superior de aparición de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario en mujeres a tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 2.000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres en un periodo de 5 años.

### Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS se asocia con un riesgo relativo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La ocurrencia de tal evento es más probable durante el primer año de uso de THS (ver sección 4.4). Se presentan los resultados de los estudios WHI:

#### Estudios WHI - Riesgo adicional de TEV durante 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el grupo placebo durante 5 años	Riesgo relativo e IC del 95%	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS
Solo estrógenos vía oral*			
50-59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 0)
Combinación estrógenos-progestágenos vía oral			
50-59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)

\*Estudio en mujeres sin útero

#### Riesgo de enfermedad de las arterias coronarias

El riesgo de enfermedad de las arterias coronarias aumenta ligeramente en usuarias de THS combinada de estrógenos y progestágenos mayores de 60 años (ver sección 4.4).

#### Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

- El uso de terapia con solo estrógenos y con estrógenos + progestágenos se asocia con un riesgo relativo hasta 1,5 veces mayor de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante el uso de THS.
- Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del uso, pero como el riesgo inicial depende en gran medida de la edad, el riesgo general de accidente cerebrovascular en mujeres que usan THS aumentará con la edad, ver sección 4.4.

#### Estudios combinados WHI - Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico\* durante 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el grupo placebo durante 5 años	Riesgo relativo e IC del 95%	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS durante 5 años
50-59	8	1.3 (1.1 – 1.6)	3 (1-5)

\*no se hizo diferenciación entre ictus isquémico y hemorrágico.

La tabla de reacciones adversas debe ir seguida de las RAM, comunes a todos los productos de THS.

Ejemplo de texto post-tabular:

Se han notificado otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento con estrógenos/progestágenos:

- Enfermedad de la vesícula.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular.
- Probable demencia a partir de los 65 años (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

#### 4.9. Sobredosis

Se han registrado casos de ingestión masiva de estrógenos sin efectos tóxicos de importancia. La sintomatología más común son náuseas, vómitos y sangrado por disrupción en mujeres.

En el tratamiento de la sobredosificación, podrían ser necesarias las prácticas estándares de evacuación gástrica, administración de carbón activado y terapia de soporte general.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia Hormonal Sustitutiva, estrógenos conjugados  
Código ATC. G03C A57

##### **Estrógenos conjugados**

Los principios activos son ésteres sulfatos de estrona, equilin-sulfatos y  $17\alpha$ -estradiol y  $17\beta$ -estradiol. Estos principios activos sustituyen la pérdida de producción de estrógenos que acontece durante la menopausia y alivia los síntomas de la menopausia o la ovariectomía.

Los estrógenos promueven el crecimiento del endometrio, por lo cual aumentan la incidencia de hiperplasia de endometrio y el riesgo de carcinoma del endometrio.

De los estudios se desprende que la adición de progestágeno durante 10 o más días del ciclo de administración del estrógeno disminuye aunque no elimina el riesgo de hiperplasia de endometrio y, por tanto, de sangrado irregular y del carcinoma de endometrio, comparado con el tratamiento con estrógeno sólo en mujeres no hysterectomizadas.

#### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

##### Absorción

Los estrógenos conjugados (Equín 0.6 mg comprimidos) administrados por vía oral, se absorben rápida y totalmente en el tracto gastrointestinal. A nivel del intestino delgado se produce una hidrólisis liberándose el estrógeno de su sal correspondiente y atravesando la pared intestinal.

##### Distribución

Se distribuyen ampliamente en el organismo

##### Metabolismo o Biotransformación

Sufren metabolismo hepático

##### Eliminación

Se excretan con la orina en forma de metabolitos conjugados. Una pequeña parte sufre recirculación enterohepática excretándose con la bilis.

#### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Ver sección 4.6

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa anhidra  
Almidón de maíz  
Celulosa microcristalina PH102  
Fosfato disódico dihidrato  
Povidona K30  
Carboximetil almidón sódico tipo A  
Dióxido de sílice coloidal anhidro  
Estearato de magnesio

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Mantener en el embalaje original  
No conservar a temperatura superior a 25°C

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster compuesto por lámina de cloruro de polivinilo (PVC) en el anverso, y aluminio con laca termosellable en el reverso. Contenido del envase: 28 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorio Aldo-Unión, S.L.  
Baronesa de Maldá, 73  
08950 Esplugues de Llobregat  
Barcelona – España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

34.239

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha primera autorización: Julio 1960  
Fecha de la última renovación: Julio 2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2025