FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Progynova 1 mg comprimidos recubiertos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 1 mg de valerato de estradiol.

Excipientes con efecto conocido: 44,86 mg de lactosa (47,22 mg como lactosa monohidrato) y 33,54 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.
Comprimido recubierto de color beige redondo biconvexo y con un diámetro de 6 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapia hormonal sustitutiva (THS) para el tratamiento de los signos y síntomas ocasionados por el déficit estrogénico debido a la menopausia natural o a la castración.

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

Cómo empezar a tomar Progynova
Las mujeres histerectomizadas pueden iniciar el tratamiento en cualquier momento.

Si la paciente tiene el útero intacto y aún presenta menstruación, se debe iniciar una pauta combinada con Progynova y un progestágeno (ver más adelante en Pauta combinada) en los 5 días siguientes al inicio de la menstruación.

En las pacientes con amenorrea, con periodos menstruales muy infrecuentes o en periodo postmenopáusico, se puede iniciar una pauta combinada (ver sección 4.2) en cualquier momento, siempre que se haya descartado un posible embarazo.

- Cambio desde otros tratamientos de THS (pauta cíclica, continua secuencial o continua combinada)

Las mujeres que cambien desde otros tratamientos de THS deben finalizar su ciclo de tratamiento antes de iniciar el tratamiento con Progynova.

Posología

Salvo otra prescripción facultativa, el tratamiento se inicia tomando diariamente dos comprimidos de Progynova 1 mg sin masticar, después de una comida. Pasado cierto tiempo, el médico puede reducir la dosis a un comprimido diario de 1 mg.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Transcurridos 6 meses de tratamiento, se recomienda interrumpir la medicación para comprobar si persisten todavía las molestias.

Administración

Después de cada ciclo de 20 días de tratamiento se puede realizar una pausa en la toma de los comprimidos, generalmente de una semana o menos (THS cíclica), o la toma de comprimidos puede continuar sin interrupción (THS continua). En este último caso se empieza un nuevo blíster directamente al finalizar el anterior.

Pauta combinada: En mujeres con útero intacto se recomienda la utilización concomitante de un progestágeno apropiado durante 10-14 días cada 4 semanas (THS combinada secuencial) o con cada comprimido recubierto de estrógeno (THS combinada continua).

El médico debe realizar una provisión adecuada para facilitar y asegurar un cumplimiento apropiado por parte de la paciente de la pauta combinada recomendada.

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

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible (ver sección 4.4).

Olvido de comprimidos
En caso de olvido de un comprimido, éste debe tomarse tan pronto como sea posible. Si han transcurrido más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. Si la paciente ha olvidado tomar varios comprimidos, puede producirse una hemorragia.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No existen datos que sugieran una necesidad de ajuste de la posología en pacientes de edad avanzada .

Pacientes con insuficiencia hepática

Progynova no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática. Progynova está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves (ver sección 4.3). Para mujeres con la función hepática alterada, se necesita una estrecha supervisión y, en caso de deterioro de los marcadores de la función hepática, se debe interrumpir el uso de THS (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal

Progynova no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

Progynova no está indicado para uso en niños y adolescentes.

Forma de administración:

Vía oral.
Los comprimidos deben tomarse sin masticar, con algo de líquido y se deben tomar preferiblemente a la misma hora cada día.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.3. Contraindicaciones

La THS no deberá empezarse en presencia de cualquiera de las situaciones siguientes. Se deberá suspender inmediatamente la administración del producto si cualquiera de ellas aparece durante la THS.

- Embarazo y lactancia
- Cáncer de mama conocido, antecedentes personales o sospecha del mismo
- Lesiones premalignas conocidas o sospechadas si están influidas por esteroides sexuales
- Tumores malignos dependientes de estrógenos conocidos o sospecha de los mismos (p. ej.: cáncer de endometrio)
- Hemorragia genital sin diagnóstico establecido
- Hiperplasia de endometrio no tratada
- Tromboembolismo venoso (TEV) previo o actual (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Trastornos trombofílicos conocidos (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver sección 4.4)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p.ej. angina, infarto de miocardio)
- Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no hayan retornado a la normalidad.

- Anemia de células falciformes
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Porfiria.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo 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.

La evidencia relativa a los riesgos asociados a la THS para el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo riesgo absoluto en mujeres jóvenes, el balance beneficio-riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que para mujeres mayores.

- Exploración médica/seguimiento

Antes de iniciar o reinstaurar la 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 frecuencia y naturaleza deben adaptarse a cada caso individual. Se debe informar a las mujeres acerca de cuales son los cambios en la mama que deben comunicar a su médico o enfermera (ver "Cáncer de mama" más adelante). Las exploraciones, incluyendo técnicas de imagen adecuadas, p.ej. mamografía, deben realizarse de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada mujer. La exploración de los órganos pélvicos debe incluir una citología cervical de rutina, la exploración del abdomen, las mamas y la presión arterial.

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 estrógeno solo a no ser que exista un diagnóstico de endometriosis.

- Trastornos que requieren supervisión

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

tener en cuenta que estos trastornos pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Progynova, en particular:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
- Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, p.ej. cáncer de mama en familiares de primer grado
- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (p. ej. adenoma hepático)
- 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
- Trastornos renales
- Esclerosis múltiple
- Prurito
- Corea minor
- Hipercalcemia.

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

- Razones para la suspensión inmediata del tratamiento

Se deberá suspender inmediatamente el tratamiento en caso de que aparezca cualquiera de las condiciones descritas en la sección 4.3 y si aparece cualquiera de las siguientes situaciones:
- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Aparición por primera vez de cefalea de tipo migrañoso
- Embarazo

Se debe considerar la posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis en mujeres que poseen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor gravedad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulativo de los factores. No se debe prescribir THS en caso de una evaluación negativa de los beneficios y riesgos.

- Hiperplasia y carcinoma endometrial

En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial aumenta cuando se administran estrógenos solos durante periodos prolongados. El aumento notificado de riesgo de cáncer de endometrio entre las usuarias de estrógeno solo es de 2 a 12 veces mayor en comparación con las no usuarias, en función de la duración del tratamiento y de la dosis del estrógeno (ver sección 4.8). Después de suspender el tratamiento, el riesgo puede permanecer elevado durante al menos 10 años.

La adición de un progestágeno de forma cíclica durante al menos 12 días por mes/ ciclo de 28 días o la terapia continua con combinación de estrógeno-progestágeno en mujeres no histerectomizadas, previene el mayor riesgo asociado a la THS con estrógeno solo.

No se ha demostrado la seguridad endometrial de la adición de progestágenos para dosis orales de estradiol >2 mg, estrógenos equinos conjugados (EEC) >0,625 mg y parches >50 microgramos/día.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La hemorragia por disrupción y el manchado (spotting) pueden ocurrir durante los primeros meses de tratamiento. Si la hemorragia por disrupción o el manchado (spotting) aparecen después de algún tiempo de haber iniciado el tratamiento o persisten una vez que el tratamiento se ha interrumpido, deberá investigarse la causa, realizando incluso una biopsia de endometrio para descartar neoplasias endometriales malignas.

La estimulación estrogénica sin contrarrestar 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 considerarse la adición de un progestágeno a la terapia sustitutiva estrogénica, si se sabe que estas mujeres presentan endometriosis residual.

- Cáncer de mama

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).

THS con estrógeno solo
El ensayo WHI no mostró un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas usuarias de THS con estrógeno solo.
La mayor parte de los estudios observacionales han notificado un ligero aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama que es sustancialmente menor que el observado en las mujeres que toman estrógenos asociados con progestágeno (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 el tratamiento combinado con estrógeno-progestágeno, incrementa la densidad de las imágenes de las mamografías, lo que puede dificultar la detección radiológica del cáncer de mama.

- 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).

- Tromboembolismo venoso

La THS se asocia a un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor a desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La aparición de uno de estos eventos es más probable en el primer año de THS que después (ver sección 4.8).

Las pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un riesgo mayor de TEV y la THS puede añadirse a este riesgo. Por tanto, la THS está contraindicada en estos pacientes (ver sección 4.3).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen el uso de estrógenos, la edad avanzada, la cirugía mayor, las inmovilizaciones prolongadas, la obesidad (IMC >30 kg/m2), el embarazo/ periodo post-parto, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el cáncer. No existe consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

Como en todos los pacientes postoperatorios, se deben considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV después de una intervención quirúrgica. En caso de inmovilización prolongada después de una intervención quirúrgica programada, se recomienda la interrupción temporal de la THS de 4 a 6 semanas antes de la operación. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa.

En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un pariente de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se puede ofrecer un cribado después de haber informado detalladamente de sus limitaciones (sólo parte de los defectos trombofílicos se identifican con el cribado). Si se identifica un defecto trombofílico no relacionado con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es "grave" (p. ej. deficiencias de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de defectos) la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de la relación beneficio-riesgo del uso de THS.

Si el TEV aparece después del inicio del tratamiento, debe suspenderse la administración del medicamento. Se debe informar a las pacientes para que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si detectan un posible síntoma tromboembólico (p. ej., hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

- Tromboembolismo arterial

Dos amplios ensayos clínicos con un tratamiento continuado combinado de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (MPA) mostraron un posible aumento del riesgo de enfermedad cardiaca coronaria en el primer año de uso y ningún beneficio a partir de entonces. Un amplio ensayo clínico con estrógenos conjugados solos mostró una potencial reducción de las tasas de enfermedad coronaria en mujeres de 50-59 años y ningún beneficio general en el total de la población del estudio. Como resultado secundario, en dos grandes ensayos clínicos con estrógenos conjugados solos o en combinación con MPA se encontró un aumento de un 30-40% del riesgo de accidente cerebrovascular. Se desconoce si estos hallazgos se pueden extender a otros compuestos de THS o a vías de administración no orales.

- Enfermedad arterial coronaria (EAC)

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados no han mostrado evidencias de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS con estrógeno solo o con combinación de estrógeno - progestágeno.

Terapia con combinación de estrógeno-progestágeno:
El riesgo relativo de EAC durante el uso de THS combinada con estrógeno y progestágeno está ligeramente aumentado. Dado que el riesgo absoluto basal de EAC depende fundamentalmente de la edad, el número de casos adicionales de EAC debido al uso de estrógeno y progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará en edades más avanzadas.

Estrógeno solo:
Los datos controlados aleatorizados no han mostrado un aumento del riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas usuarias de terapia con estrógeno solo.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia con combinación de estrógeno-progestágeno y la terapia con estrógeno solo se asocian a un riesgo de hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o con el tiempo transcurrido desde la menopausia. No obstante, dado que el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad (ver sección 4.8).

- Tumores hepáticos

Se han observado en raras ocasiones tumores hepáticos benignos e incluso más raramente tumores hepáticos malignos, después del uso de sustancias hormonales como las contenidas en Progynova. En casos aislados, estos tumores produjeron hemorragias intraabdominales que pusieron en peligro la vida de la paciente. Se debe considerar la existencia de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial si aparece dolor en el abdomen superior, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

- Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el virus de la hepatitis C (VHC) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con y sin ribavirina, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Asimismo, en las pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con las siguientes pautas combinadas de fármacos: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Ver sección 4.5.

- Otros trastornos

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, por lo que aquellas pacientes con trastornos renales o cardiacos deben ser estrechamente vigiladas.

En general, no se ha establecido una relación entre la THS y el desarrollo de hipertensión arterial clínica. Se han notificado pequeños incrementos de la presión arterial en mujeres tratadas con THS, los aumentos clínicamente relevantes son raros. Sin embargo, si se desarrollase en pacientes individuales una hipertensión clínicamente significativa y mantenida durante el tratamiento con THS se deberá considerar la suspensión de la misma.

Las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente deberán ser estrechamente vigiladas durante el tratamiento sustitutivo con estrógeno o THS dado que, raramente, se han descrito casos de elevaciones importantes de triglicéridos plasmáticos, que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis con el tratamiento 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.

Algunas pacientes pueden desarrollar manifestaciones no deseadas debidas a la estimulación estrogénica bajo el tratamiento con THS tales como hemorragias uterinas anormales. La aparición de hemorragias uterinas anormales frecuentes o persistentes durante el tratamiento es una indicación para un estudio del endometrio.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Los miomas uterinos pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto se observa, el tratamiento debe suspenderse.

La reactivación de una endometriosis puede producirse durante el tratamiento. Si esto ocurriera se recomienda la suspensión del mismo.
Es necesaria una supervisión médica estrecha (incluyendo la medición periódica de los niveles de prolactina) si la paciente sufre de prolactinoma.

Ocasionalmente puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con una historia de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a padecer cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras estén en tratamiento con THS.

El uso de la THS no mejora la función cognitiva. Existen datos que muestran un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan la THS continua combinada o con estrógeno solo después de los 65 años.

Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de hormona tiroidea (TBG), dando lugar a un aumento del nivel total de hormona tiroidea circulante, como queda evidenciado por el test PBI (determinación de yodo ligado a proteína), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La captación de T3 por resina está disminuida, lo que refleja el aumento de TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres permanecen inalteradas. Las concentraciones séricas de otras proteínas fijadoras pueden también estar elevadas, entre ellas la globulina fijadora de corticoides (CBG) y la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), originando un aumento de los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa permanecen inalteradas. Otras proteínas plasmáticas pueden verse aumentadas (sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

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

Deberá advertirse a las mujeres que Progynova no es un anticonceptivo, ni restablecerá la fertilidad.

Interacción con las pruebas de laboratorio

El uso de esteroides sexuales puede influir sobre los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras) tales como la globulina de unión a corticoides (CBG) y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del rango normal de laboratorio. Para más información ver sección 4.4.

Progynova contiene lactosa y sacarosa

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

Progynova contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La anticoncepción hormonal debe ser suspendida cuando comience la THS y la paciente debe ser aconsejada que tome precauciones anticonceptivas no hormonales, si es necesario.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Nota: La información de prescripción de medicación concomitante debe ser consultada para identificar interacciones potenciales.

Efectos de otros medicamentos sobre Progynova

Sustancias que aumentan el aclaramiento de las hormonas sexuales (disminución de la eficacia por inducción enzimática) por ejemplo:

El metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias que se sabe que inducen los enzimas metabolizadores de fármacos, específicamente los enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p. ej. barbitúricos, fenitoína, primidona, carbamazepina) y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y los productos que contienen el remedio a base de hierbas de San Juan (Hypericum perforatum).

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 sangrado uterino.

La inducción enzimática se puede observar después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se ve generalmente a las pocas semanas. Tras el cese de la terapia farmacológica, la inducción enzimática puede mantenerse durante 4 semanas aproximadamente.

Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de hormonas sexuales:

Cuando se administran conjuntamente con hormonas sexuales, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo combinaciones con inhibidores de VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, la información de prescripción de medicamentos concomitantes de VIH/VHC debe ser consultada para identificar interacciones potenciales y cualquier recomendación relacionada.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de hormonas sexuales (inhibidores enzimáticos):

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4, tales como los antifúngicos azólicos (p. ej., fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (p. ej., claritromicina, eritromicina), diltiazem y zumo de pomelo, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los estrógenos.

Las sustancias que sufren una conjugación sustancial (p. ej.: paracetamol) pueden aumentar la biodisponibilidad del estradiol por inhibición competitiva del sistema de conjugación durante la absorción.

En casos concretos pueden variar los requerimientos de los antidiabéticos orales o la insulina debido a los efectos sobre la tolerancia a la glucosa.

Efecto de la THS con estrógenos sobre otros medicamentos

Se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina cuando se administran conjuntamente 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 hormonal sustitutiva y la

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

lamotrigina, es de esperar que exista una interacción similar, lo que puede dar lugar a una reducción del control de las convulsiones entre las mujeres que toman conjuntamente ambos medicamentos.

Otras interacciones

Agentes antivirales de acción directa (AAD) y medicamentos que contienen etinilestradiol como los AHC

Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Asimismo, en las pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC.

Agentes antivirales de acción directa (AAD) y medicamentos que contengan estrógenos distintos del etinilestradiol, como el estradiol

Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con las pautas combinadas de fármacos: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Este medicamento no está indicado durante el embarazo o la lactancia (ver sección 4.3).

- Embarazo

Progynova no está indicado durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con Progynova, 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 teratógenos o fetotóxicos.

- Lactancia

Pequeñas cantidades de hormonas sexuales pueden ser excretadas en la leche humana.
Progynova no está indicado durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en los usuarios de Progynova.

4.8. Reacciones adversas

También se mencionan reacciones adversas graves asociadas al uso de la THS en la sección 4.4.

En la siguiente tabla se recogen las reacciones adversas comunicadas en usuarias de THS según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS MedDRA).

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuentes (≥1/100 a <1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)**	**Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)**
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción de hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso, Disminución de peso		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos psiquiátricos		Humor depresivo	Ansiedad, Aumento de la libido, Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos	Migraña
Trastornos oculares		Alteraciones visuales	Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos cardiacos		Palpitaciones	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Náuseas	Dispepsia	Hinchazón, Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea, Prurito	Eritema nudoso, Urticaria	Hirsutismo, Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Calambres musculares
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sangrado uterino / vaginal incluyendo spotting	Dolor mamario, Mastalgia	Dismenorrea, Flujo vaginal, Síndrome parecido al premenstrual, Aumento de las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema	Fatiga

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema (ver sección 4.4).

Riesgo de cáncer de mama

En mujeres que toman terapia combinada con estrógeno y progestágeno durante más de 5 años se ha notificado un riesgo de diagnóstico de cáncer de mama hasta 2 veces mayor.

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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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^2)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un período de 5 años (50-54 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1.000 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^2)
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.

Riesgo adicional calculado de cáncer de mama tras 10 años de uso en mujeres con IMC 27 (kg/m^2)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que nunca hayan usado THS en un período de 10 años (50-59 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman THS tras 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 de Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m^2)
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.

Estudios WHI en EEUU – Riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Riesgo relativo y IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años (IC 95%)
		EEC estrógeno solo	

50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) *
		EEC+MPA estrógeno+ progestágeno‡	
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
* estudio WHI en mujeres sin útero, que 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 aumento evidente en el riesgo durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años el riesgo fue más alto que en las no usuarias.			

Riesgo de cáncer de endometrio

- Mujeres post-menopaúsicas con útero

El riesgo de cáncer de endometrio es de aproximadamente 5 por cada 1.000 mujeres con útero que no usan THS. En mujeres con útero, no se recomienda el uso de THS con estrógeno solo ya que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4).

En función de la duración de tratamiento con estrógeno solo y de la dosis de estrógeno, el aumento del riesgo de cáncer de endometrio en estudios epidemiológicos varía de 5 y 55 casos adicionales diagnosticados por cada 1.000 mujeres de edades comprendidas entre los 50 y 65 años. La adición de un progestágeno a una terapia con estrógeno solo, durante al menos 12 días por ciclo, puede prevenir este aumento de riesgo. En el Million Women Study el uso de THS combinada (secuencial o continua) durante cinco años no aumentó el riesgo de cáncer de endometrio (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Riesgo de 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 en tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43, IC del 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 2000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2000 mujeres en un periodo de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS se asocia a un aumento del riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, de 1,3 a 3 veces mayor. La aparición de uno de estos acontecimientos es más probable en el primer año del uso de terapia hormonal (ver sección 4.4). Se presentan los resultados de los estudios WHI:

Estudios WHI– Riesgo adicional de TEV después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Riesgo relativo y IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
Estrógeno solo oral*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
Combinación de estrógeno-progestágeno oral			
50-59	4	2,3 (1,2 -4,3)	5 (1 - 13)
* Estudio en mujeres sin útero			

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Riesgo de enfermedad arterial coronaria

El riesgo de enfermedad arterial coronaria es ligeramente mayor en usuarias de THS combinada con estrógeno y progestágeno mayores de 60 años (ver sección 4.4).

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso de terapias con estrógeno solo y con estrógeno-progestágeno está asociado a un riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico hasta 1,5 veces mayor. 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 al depender el riesgo basal fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en usuarias de THS aumentará con la edad, ver sección 4.4.

Estudios WHI combinados – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* en 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Riesgo relativo y IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)
*** No se diferenció entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.**			

Se han descrito otras reacciones adversas asociadas al tratamiento con estrógeno/progestágeno:

- Enfermedad de la vesícula biliar
- Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular.
- Probable demencia en mujeres mayores de 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

La sobredosis puede causar náuseas, vómitos y puede ocurrir hemorragia por deprivación en algunas mujeres. No hay antídotos específicos y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: estrógenos naturales y semisintéticos, monofármacos; código ATC G03CA03.

Valerato de estradiol

El principio activo, 17β-estradiol sintético, es idéntico química y biológicamente al estradiol endógeno humano. Sustituye la pérdida de producción de estrógenos que acontece durante la menopausia y alivia los síntomas de la menopausia.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La ovulación no se inhibe durante el uso de Progynova, y la producción endógena de hormonas apenas está afectada.

Información sobre estudios clínicos:

Alivio de los síntomas de déficit de estrógenos y de los patrones de sangrado

Durante el climaterio, la reducción y finalmente la pérdida de la secreción ovárica de estradiol puede resultar en una inestabilidad de la termoregulación, causando sofocos asociados a alteraciones del sueño y sudoración excesiva, y atrofia urogenital con síntomas de sequedad vaginal, dispareunia e incontinencia urinaria. Menos específico, pero frecuentemente mencionado como parte del síndrome climatérico son los síntomas parecidos a las quejas del angor, las palpitaciones, la irritabilidad, el nerviosismo, las pérdidas de energía y de habilidad para concentrarse, la falta de memoria, la pérdida de la libido y el dolor muscular y en las articulaciones. La THS alivia muchos de estos síntomas de déficit de estradiol en la mujer menopáusica.

El alivio de los síntomas de la menopausia se logró durante las primeras semanas de tratamiento.

La asociación de un progestágeno a un régimen de sustitución con estrógeno durante al menos 10 días por ciclo, como con Progynova, se recomienda en mujeres con útero intacto. Esto disminuye el riesgo de hiperplasia endometrial y, por consiguiente, el riesgo de adenocarcinoma en estas mujeres. La adición de un progestágeno a un régimen de sustitución con estrógeno no ha demostrado que interfiera con la eficacia del estrógeno en sus indicaciones aprobadas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El valerato de estradiol, se absorbe rápida y completamente. El éster de esteroide se desdobla en estradiol y ácido valérico durante la absorción y el primer paso hepático. Al mismo tiempo, el estradiol sufre un intenso metabolismo adicional, p. ej. en estrona, estriol y sulfato de estrona. Solamente sobre el 3 % del estradiol llega a estar biodisponible después de la administración oral de valerato de estradiol. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del estradiol.

Distribución

La concentración máxima de estradiol en suero es de aproximadamente 15 pg/ml y se alcanza generalmente entre 4 – 9 horas después de la administración oral de los comprimidos. Dentro de las 24 horas después de la administración de los comprimidos, los niveles séricos de estradiol disminuyen hasta una concentración de aproximadamente 8 pg/ml.
El estradiol se une a la albúmina sérica y a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG). La fracción de estradiol libre en suero es de aproximadamente el 1 – 1,5 % y la fracción unida a la SHBG está en el rango del 30 – 40 %.
El volumen de distribución aparente del estradiol tras la administración intravenosa única es de aproximadamente 1 l/kg.

Metabolismo

Después del desdoblamiento del éster del valerato de estradiol administrado exógenamente, el metabolismo del fármaco sigue las rutas de biotransformación del estradiol endógeno. El estradiol se metaboliza principalmente en el hígado pero también extrahepáticamente p. ej. en el intestino, el riñón, el músculo esquelético y los órganos diana. Estos procesos implican la formación de estrona, estriol, catecolestrógenos y conjugados sulfatados y glucorónidos de estos compuestos, los cuales son todos claramente menos estrogénicos e incluso no estrogénicos.

Eliminación

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El aclaramiento sérico total del estradiol después de una administración intravenosa única, muestra una alta variabilidad en el rango de 10 – 30 ml/min/kg. Una cierta proporción de los metabolitos del estradiol se excretan por la bilis y sufren la denominada circulación enterohepática. Finalmente los metabolitos del estradiol son excretados principalmente como sulfatos y glucorónidos en la orina.

Condiciones de estabilidad

En relación con la dosis única, se observan unos niveles séricos de estradiol aproximadamente 2 veces mayores, después de la administración múltiple. Como media, la concentración de estradiol varía entre 15 (niveles mínimos) y 30 pg/ml (niveles máximos). La estrona como metabolito menos estrogénico, alcanza aproximadamente concentraciones 8 veces mayores en suero, la estrona sulfato alcanza aproximadamente concentraciones 150 veces mayores. Tras la suspensión del tratamiento, los niveles pretratamiento de estradiol y estrona se alcanzan en 2 – 3 días.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de toxicidad de estradiol es bien conocido. No existen datos preclínicos relevantes para el prescriptor adicionales a los ya incluidos en otras secciones.

Carcinogenicidad

Los resultados de los estudios de toxicidad con administración a dosis repetidas, incluyendo los estudios de carcinogenicidad, no indican que exista un riesgo particular en relación con el uso en humanos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

Embriotoxicidad / teratogenicidad

Los estudios toxicológicos de reproducción con valerato de estradiol no ofrecieron indicios de un potencial teratogénico. Como no se producen concentraciones plasmáticas de estradiol no fisiológicas por la administración de valerato de estradiol, este medicamento no supone ningún riesgo para el feto.

Mutagenicidad

En los estudios *in vitro* e *in vivo* con 17ß-estradiol no se observaron indicios de un potencial mutagénico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Povidona 25.000
Talco
Estearato de magnesio
Sacarosa
Povidona 700.000
Macrogol 6.000
Carbonato de calcio
Cera montana glicolada
Glicerol al 85 % (E-422)
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro amarillo (E-172)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Progynova comprimidos recubiertos se presenta en una caja que contiene un blíster que consiste en una película transparente de cloruro de polivinilo (PVC) y láminas metálicas de aluminio (lateral mate y selladas térmicamente).

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

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

47.814

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

23.04.1969 / 23.04.2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS