

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Progynova 50 microgramos/24 horas, parches transdérmicos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada parche de 12,5 cm² contiene 3,8 mg de estradiol (equivalentes a 3,9 mg de estradiol hemihidrato), con una liberación nominal de 50 microgramos de estradiol cada 24 horas.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

Parche transdérmico ovalado con una matriz homogénea translúcida sobre una base transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Terapia de sustitución hormonal en mujeres postmenopáusicas de más de 1 año de postmenopausia y con síntomas de déficit estrogénico.
- 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. (Ver también sección 4.4)

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Progynova es un parche que solo contiene estrógeno y se aplica en la piel una vez cada semana.

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible (véase también el apartado 4.4).

El tratamiento para controlar los síntomas menopáusicos debe iniciarse con el parche de menor dosis de Progynova. Si se considera necesario se puede utilizar un parche de mayor dosis. Una vez establecido el tratamiento se debe utilizar la menor dosis eficaz necesaria para el alivio de los síntomas.

En mujeres con útero intacto, se debe añadir un progestágeno a Progynova, durante al menos 12 – 14 días cada mes. Salvo que exista un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda añadir un progestágeno en mujeres histerectomizadas.

Administración continua:

Se debe aplicar un parche a la semana si se sigue la pauta de administración continua. Los parches se retiran cada 7 días y se aplica un parche nuevo en una zona distinta.

Administración cíclica:

Los parches también pueden prescribirse mediante una pauta de administración cíclica. Cuando ésta sea la opción elegida, los parches se aplican semanalmente durante 3 semanas consecutivas, seguidas de un intervalo de 7 días, sin aplicar ningún parche, hasta el comienzo del siguiente ciclo.

Cómo empezar con Progynova

Aquellas mujeres que no tomen estrógenos o aquellas mujeres que cambien desde una pauta combinada continua pueden comenzar el tratamiento en cualquier momento.

Aquellas pacientes que cambien desde una pauta secuencial combinada de THS deben empezar el día después de finalizar el tratamiento anterior.

Aquellas mujeres que cambien desde una pauta cíclica de THS deben comenzar el día después del periodo de descanso.

Olvido o pérdida de un parche

En el caso de que un parche se desprenda antes de los 7 días desde su aplicación, puede ser aplicado de nuevo. Si fuera necesario, se debe aplicar un nuevo parche durante el resto del intervalo posológico de 7 días.

Si la paciente olvida reemplazar un parche, éste se debe aplicar lo antes posible una vez que lo recuerde. El próximo parche se utilizará después del intervalo normal de 7 días.

Después de varios días sin reemplazar un nuevo parche hay un aumento de la probabilidad de que aparezca una hemorragia por disrupción y un manchado (spotting).

Forma de administración

Tras la retirada del protector del lado adhesivo, los parches de Progynova deben aplicarse sobre un área de piel limpia y seca en tronco y nalgas. Los parches de Progynova no deben aplicarse sobre las mamas. Las zonas de aplicación deben rotarse, con un intervalo de al menos una semana entre aplicaciones en una zona concreta. El área seleccionada no debe estar grasienta ni presentar lesiones o irritación. Se debe evitar la zona de la cintura ya que la ropa ajustada puede despegar el parche. El parche debe aplicarse inmediatamente tras la apertura del envase y la retirada del protector. Debe realizarse una presión firme con la palma de la mano sobre el parche durante aproximadamente 10 segundos, asegurando que se produzca un buen contacto, sobre todo alrededor de los bordes. El parche debe cambiarse una vez a la semana. Si el parche se aplica correctamente, la paciente puede ducharse o bañarse como lo hacía habitualmente. Sin embargo, el parche puede despegarse de la piel tras haber tomado baños en agua muy caliente o en la sauna.

Población pediátrica

Progynova no está indicado para uso en niños y adolescentes.

Población geriátrica

No existen datos que sugieran una necesidad de ajuste de la posología en pacientes ancianos. En mujeres de 65 años o más, ver sección 4.4.

Pacientes con insuficiencia hepática

Progynova no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática. En mujeres con insuficiencia hepática, ver sección 4.4.

4.3 Contraindicaciones

- Antecedentes, sospecha o existencia de cáncer de mama.
- Sospecha o existencia de tumores dependientes de estrógenos, como cáncer de endometrio.
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Presencia o antecedentes de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Trastornos trombofílicos conocidos (p.ej. déficit de proteína C, proteína S o antitrombina, ver sección 4.4).
- Presencia o antecedentes recientes de enfermedad tromboembólica arterial (p.ej., angina, infarto de miocardio).
- Presencia o antecedentes de enfermedades hepáticas, siempre que los parámetros de función hepática no se hayan normalizado.
- Porfiria.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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.

Las pruebas referentes a los riesgos asociados con el tratamiento de THS en la menopausia prematura son limitadas. 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 reiniciar una THS, se debe realizar una historia clínica completa, personal y familiar, además de un detallado reconocimiento médico general y ginecológico (incluyendo pelvis y mamas), guiado por las contraindicaciones y las advertencias. Durante el tratamiento se recomienda realizar reconocimientos periódicos, cuya naturaleza y frecuencia deben adaptarse a cada caso individual. Se debe informar a las mujeres sobre qué tipo de cambios en la mama deben comunicar a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” más adelante). Las exploraciones, incluidas técnicas de imagen adecuadas, p.ej. mamografía, se deben realizar de acuerdo a las prácticas de cribado actualmente aceptadas, adaptadas a las necesidades clínicas de cada mujer.

Enfermedades que necesitan supervisión

Las pacientes deben ser vigiladas estrechamente si cualquiera de los siguientes procesos está presente, ha ocurrido previamente y/o se ha visto agravado durante un embarazo o un tratamiento hormonal previo. Se debe tener en cuenta que estos cuadros pueden recidivar o agravarse durante el tratamiento con Progynova, en particular:

- Leiomiomas (fibromas uterinos) o endometriosis.
- Factores de riesgo, de afecciones tromboembólicas (véase a continuación).
- Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos, p.ej., antecedentes familiares de primera línea de cáncer de mama.
- Hipertensión.
- Trastornos hepáticos (p.ej., adenoma hepático).
- Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular.

- Colelitiasis.
- Migraña o cefalea (grave).
- Lupus eritematoso sistémico.
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (véase a continuación).
- Epilepsia.
- Asma.
- Otosclerosis.
- Angioedema hereditario.

Razones para la suspensión inmediata del tratamiento:

El tratamiento deberá ser interrumpido en el caso de aparecer cualquier contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática.
- Elevación significativa de la presión sanguínea.
- Instauración de nuevo de cefalea de tipo migrañoso.
- Embarazo.

Hiperplasia y carcinoma de endometrio

- En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio aumenta cuando se administran estrógenos solos durante periodos prolongados. El aumento notificado del riesgo de cáncer de endometrio entre las usuarias de estrógenos solos varía de 2 a 12 veces 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 un mínimo de 12 días por ciclo de un mes / 28 días o de terapia continua combinada con estrógeno-progestágeno en mujeres no histerectomizadas, evita el incremento de riesgo asociado a la THS con estrógenos solos.
- No se ha demostrado la seguridad endometrial de la adición de progestágenos para dosis orales de estradiol >2 mg, estrógenos equinos conjugados >0,625 mg y parches >50 microgramos/día.
- La hemorragia por disrupción y el manchado (spotting) pueden ocurrir durante los primeros meses de tratamiento. Si la hemorragia por disrupción y el manchado (spotting) aparecen tras un tiempo desde el inicio del tratamiento, o continúan después de que el tratamiento haya sido interrumpido, se debe investigar la causa, incluyendo la biopsia de endometrio para descartar neoplasias endometriales malignas.
- La estimulación estrogénica sin contrarrestar con progestágenos puede llevar a la transformación premaligna o maligna de un foco residual de endometriosis. Por lo tanto, debe considerarse la adición de progestágenos a la terapia sustitutiva estrogénica en mujeres que han sido histerectomizadas debido a una endometriosis, si se sabe que estas mujeres presentan endometriosis residual.

Cáncer de mama

La evidencia global sugiere un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman THS con combinación de estrógeno-progestágeno y, posiblemente también, con estrógenos solos, que depende de la duración de la THS.

Terapia con combinación de estrógeno-progestágeno

- El ensayo randomizado controlado con placebo Women's Health Initiative (WHI) y otros estudios epidemiológicos han demostrado un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos combinados con progestágenos como THS, que empieza a manifestarse después de unos 3 años (ver sección 4.8).

Terapia con estrógenos solos

- El ensayo WHI no mostró un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas usuarias de THS con estrógenos solos. Los estudios observacionales han notificado un pequeño aumento del riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de mama, que es sustancialmente menor que el encontrado en usuarias de combinaciones de estrógeno-progestágeno (ver sección 4.8).

El exceso de riesgo empieza a manifestarse en unos pocos años de uso pero vuelve a los valores basales después de pocos años (como máximo cinco) de suspender el tratamiento.

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 es mucho más raro que el cáncer de mama. El uso prolongado (al menos durante 5-10 años) de productos de THS que contienen solamente estrógenos se ha asociado con un ligero aumento del riesgo de cáncer de ovario (ver sección 4.8).

Algunos estudios, incluido el estudio WHI, sugieren que el uso prolongado de compuestos combinados para THS puede inducir un riesgo similar o ligeramente menor (ver sección 4.8).

Tromboembolismo venoso

- La THS se asocia a un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de 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 (ver sección 4.8).
- Los pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un aumento del riesgo de TEV y la THS puede añadirse a este riesgo. Por tanto, la THS está contraindicada en estos pacientes (ver sección 4.3).
- 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 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 interrumpirse el medicamento. Se debe informar a los 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).

Enfermedad arterial coronaria (EAC)

Los ensayos clínicos controlados randomizados no han mostrado evidencias de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS con estrógenos solos o con combinación de estrógeno y 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. Como el riesgo absoluto basal de EAC depende fuertemente 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.

Estrógenos solos:

Los datos controlados randomizados no han mostrado un aumento del riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas usuarias de terapia con estrógenos solos.

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia con estrógenos solos y la combinada con estrógenos-progestágenos 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. Sin embargo, como 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).

Otras enfermedades

- Los estrógenos pueden causar retención hídrica, por lo que aquellas pacientes con trastornos renales o cardiacos deben ser vigiladas de forma más cuidadosa.
- Las mujeres con hipertrigliceridemia previa deben ser estrechamente vigiladas durante la terapia hormonal sustitutiva o de sustitución estrogénica, ya que se han comunicado, en casos raros, elevaciones importantes de los triglicéridos plasmáticos, que han llevado a la aparición de una pancreatitis. Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de hormonas tiroideas (TBG), dando lugar a un aumento del nivel circulante total de hormona tiroidea, como queda evidenciado por el yodo fijado a proteínas (PBI), los niveles de T4 (determinados por columna o por radio-inmuno-ensayo) o los niveles de T3 (por radio-inmuno-ensayo). La captación de resina T3 está disminuida, reflejando la elevación de la TBG. Las concentraciones de T4 libre y T3 libre permanecen inalteradas. Otras proteínas fijadoras pueden estar elevadas en el suero, p.ej., la globulina fijadora de corticoides (CBG), así como la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), originando un aumento de los corticoides y de los esteroides sexuales circulantes. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa permanecen inalteradas. Otras proteínas plasmáticas pueden estar aumentadas (p.ej., sustrato angiotensinógeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).
- Ocasionalmente puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras utilicen THS.

- La THS no mejora la función cognitiva. Existen datos que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan la THS continua combinada o con estrógenos solos después de los 65 años.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo de los estrógenos puede verse incrementado por el uso concomitante de sustancias, que se sabe que inducen los sistemas enzimáticos que actúan sobre el metabolismo de los fármacos, específicamente el sistema enzimático del citocromo P450, tales como los fármacos anticonvulsivos (fenobarbital, fenitoína, carbamacepina) y antibióticos (rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir y nelfinavir, aunque son potentes inhibidores, tienen propiedades inductoras cuando se administran de forma concomitante con hormonas esteroideas. Aquellos productos que contengan hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos.

Los estrógenos aplicados por vía transdérmica evitan el efecto de primer paso hepático y, por tanto, pueden verse menos afectados por los inductores enzimáticos que los estrógenos administrados por vía oral.

Clínicamente, un aumento del metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede llevar a una disminución de su efecto y a cambios en el patrón de sangrado uterino.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Progynova no está indicado durante el embarazo. Si ocurre un embarazo durante la toma de Progynova, debe suspenderse el tratamiento inmediatamente.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha, referentes a una exposición fetal inadvertida a estrógenos, no indican efectos tóxicos o teratogénicos para el feto.

Lactancia

Progynova no está indicado durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Progynova sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Durante los primeros meses de tratamiento pueden producirse hemorragias por disrupción, manchado (spotting), mastodinia o aumento del tamaño de las mamas. Estos síntomas son normalmente pasajeros y por lo general desaparecen cuando se continúa el tratamiento. La tabla que se adjunta recoge las reacciones adversas aparecidas en ensayos clínicos así como las reacciones adversas notificadas tras la comercialización. Las reacciones adversas fueron recogidas en 3 ensayos clínicos de fase III (n = 611 mujeres con factores de riesgo) y fueron incluidas en la tabla cuando se consideró que al menos podían estar posiblemente relacionadas con el tratamiento de 50 microgramos/día de estradiol o 100 microgramos/día de estradiol respectivamente, tras la aplicación transdermal.

En base a la experiencia, se espera que aparezcan reacciones adversas en el 76% de las pacientes. Las reacciones adversas que aparecen en > 10% de las pacientes en los ensayos clínicos fueron reacciones en las zonas de aplicación del parche y dolor mamario.

SISTEMA CORPORAL	Acontecimientos adversos notificados en ensayos clínicos		Reacciones adversas notificadas después de la comercialización
	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)	
SISTEMICAS	Dolor	Fatiga, pruebas de laboratorio anormales ¹ , astenia ¹ , fiebre ¹ , síndrome gripal ¹ , malestar general ¹ .	
SISTEMA CARDIOVASCULAR		Migraña, palpitaciones, flebitis superficial ¹ , hipertensión ¹ .	Acontecimientos isquémicos cerebrales
APARATO DIGESTIVO	Flatulencia, náusea.	Aumento del apetito, estreñimiento, dispepsia ¹ , diarrea ¹ , trastornos rectales ¹	Dolor abdominal, distensión abdominal, ictericia colestásica
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO			Exacerbación del angioedema hereditario
TRASTORNOS METABÓLICOS Y NUTRICIONALES	Edema, aumento de peso	Hipercolesterolemia ¹	
SISTEMA HEMATOLÓGICO Y LINFÁTICO		Púrpura ¹ .	
SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO		Alteraciones articulares, calambres musculares	
SISTEMA RESPIRATORIO		Disnea ¹ , rinitis ¹ .	
SISTEMA NERVIOSO	Depresión, mareo, nerviosismo, letargia, cefalea, aumento de la sudoración, sofocos	Ansiedad, insomnio, apatía, labilidad emocional, disminución de la concentración, parestesias, cambios de la libido, euforia ¹ , temblor ¹ , agitación ¹ .	
PIEL Y ANEJOS	Prurito en el sitio de aplicación, erupción cutánea	Acné, alopecia, piel seca, neoplasias benignas de la mama, aumento del tamaño de las mamas, sensibilidad mamaria, alteraciones de las uñas ¹ , nódulos cutáneos ¹ , hirsutismo ¹	Dermatitis de contacto, eczema, dolor mamario
SISTEMA UROGENITAL	Trastornos menstruales, flujo vaginal, alteraciones de la vulva/vagina.	Aumento de la frecuencia/urgencia miccional, neoplasia benigna de endometrio,	Miomas uterinos

SISTEMA CORPORAL	Acontecimientos adversos notificados en ensayos clínicos		Reacciones adversas notificadas después de la comercialización
	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)	
		hiperplasia endometrial, incontinencia ¹ , cistitis ¹ , cambio en el color de la orina ¹ , hematuria ¹ , trastornos uterinos ¹ .	
SENSIBILIDAD ESPECIAL		Visión anormal ¹ , ojo seco ¹	

¹Estas reacciones adversas han sido notificadas en casos aislados. Dada la pequeña población del estudio (n =611) no se puede determinar en base a estos datos si las reacciones son poco frecuentes o raras.

Cáncer de mama

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

Cualquier aumento del riesgo en usuarias de terapia con estrógenos solos es sustancialmente menor que el observado en usuarias de combinaciones de estrógeno-progestágeno.

El nivel de riesgo depende de la duración de uso (ver sección 4.4).

Se presentan los resultados del mayor ensayo aleatorio controlado con placebo (estudio WHI) y del mayor estudio epidemiológico (MWS).

Million Women Study – riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que no han sido nunca usuarias de THS en un periodo de 5 años*2	Relación del riesgo y IC 95% #	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años (IC 95%)
THS con estrógenos solos			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0 - 3)
Combinación de estrógeno-progestágeno			
50-65	9-12	1,7	6 (5 - 7)

*2 Procedente de incidencias basales en países desarrollados.

Relación del riesgo global. La relación del riesgo no es constante pero se incrementará al aumentar la duración de uso

Nota: Dado que la incidencia basal de cáncer de mama difiere en cada país de la UE, el número de casos adicionales difiere en cada país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará 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	Relación del riesgo y IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años (IC 95%)

		EEC estrógenos solos	
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) ^{*3}
		EEC+MPA estrógeno+ progestágeno[§]	
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

^{*3} 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.

Cáncer de endometrio

Mujeres postmeopáusicas con útero

El riesgo de cáncer de endometrio es de aproximadamente 5 de cada 1.000 mujeres con útero que no utilizan THS.

En mujeres con útero, no se recomienda el uso de THS con estrógenos solos ya que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4).

Dependiendo de la duración del uso del estrógeno solo y de la dosis del estrógeno, el aumento del riesgo de cáncer de endometrio en estudios epidemiológicos varía de 5 a 55 casos adicionales diagnosticados en 1.000 mujeres de edades comprendidas entre los 50 y 65 años.

La adición de un progestágeno a una terapia con estrógenos solos, durante al menos 12 días por ciclo, puede evitar este incremento 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)).

Cáncer de ovario

El uso a largo plazo de THS con estrógenos solos y con combinación de estrógeno-progestágeno se ha asociado a un ligero aumento del riesgo de cáncer de ovario. En el Million Women Study, el uso de THS durante 5 años dio lugar a 1 caso adicional por cada 2.500 usuarias.

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 eventos 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 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	Relación del riesgo y 95% IC	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
Estrógenos solos orales^{*4}			
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)

^{*4} Estudio en mujeres sin útero

Riesgo de enfermedad arterial coronaria

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

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso de terapias con estrógenos solos y con estrógeno-progestágeno está asociado a un aumento hasta 1,5 veces mayor de riesgo relativo de 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 al ser el riesgo basal fuertemente dependiente 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^{*5} en 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Relación del riesgo y 95% IC	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)

^{*5} No se diferenció entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

Después de la tabla de reacciones adversas deben aparecer las reacciones adversas (usualmente efectos de clase) comunes a todos los productos de THS.

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

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

Es poco probable con este tipo de aplicación. En algunas mujeres pueden aparecer náuseas, vómitos y hemorragia por privación. No existe antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático, retirando el/los parche/s como primera medida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Progynova contiene 17-β-estradiol sintético, que es química y biológicamente idéntico al estradiol endógeno humano. El 17-β-estradiol sintético, compensa el cese en la producción de estrógenos de la mujer menopáusica, y alivia los síntomas menopáusicos. Los estrógenos previenen la pérdida de masa ósea tras la menopausia o tras una ovariectomía.

Eficacia clínica y seguridad

- Alivio de los síntomas por déficit de estrógenos

- Se logró un alivio de los síntomas menopáusicos durante las primeras semanas de tratamiento.
 - Prevención de la osteoporosis
- El déficit de estrógenos que se produce en la menopausia está asociado a un aumento del recambio óseo y a la disminución de la masa ósea. El efecto de los estrógenos sobre la densidad mineral ósea es dosis dependiente. Sin embargo, en ensayos clínicos la eficacia de Progynova 100 no fue significativamente mejor que la eficacia de Progynova 50 para la prevención de la osteoporosis postmenopáusica. La protección parece eficaz mientras continúa el tratamiento. Después de suspender el tratamiento con THS la pérdida de masa ósea se produce a un ritmo similar al de mujeres que no han sido tratadas.
- La evidencia procedente del estudio WHI y meta-análisis de ensayos clínicos muestra que el uso actual de la THS, sola o en combinación con progestágeno (administrada predominantemente a mujeres sanas) reduce el riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y de otras fracturas osteoporóticas. La THS también puede prevenir fracturas en mujeres con densidad mineral ósea baja y/o osteoporosis establecida, pero la evidencia para avalar esto es limitada.
- Se han realizado dos estudios de ensayos clínicos sobre prevención de osteoporosis con Progynova, uno en EEUU y otro en Europa.
 - Progynova 50
 - Después de dos años de tratamiento, el aumento de densidad mineral ósea (DMO) en la espina lumbar fue de un 6,91% (95% de intervalo de confianza (IC) 4,90-8,91) y del 4,09% (IC 95% 2,01-6,17) en el estudio europeo y en el de EEUU respectivamente. En el estudio de EEUU, los rangos de respuesta también se evaluaron. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o aumentaron la DMO en la zona de la espina lumbar durante el tratamiento fue del 94%.
 - Progynova 50 también tuvo un efecto en la DMO del cuello femoral. El aumento en el cuello femoral después de 2 años fue del 5,73% (95% IC 4,25-7,21) y del 1,61% (95% IC 0,09-3,13) en el estudio europeo y en el de EEUU respectivamente. En el estudio de EEUU, los rangos de respuesta también se evaluaron. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o aumentaron la DMO en el cuello femoral durante el tratamiento fue del 78%.
 - Progynova 100
 - Después de dos años de tratamiento, el aumento de densidad mineral ósea (DMO) en la espina lumbar fue de un 8,43% (95% de intervalo de confianza (IC) 6,93-9,93) y del 4,70% (IC 95% 2,98-6,42) en el estudio europeo y en el de EEUU respectivamente. En el estudio de EEUU, los rangos de respuesta también se evaluaron. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o aumentaron DMO en la zona de la espina lumbar durante el tratamiento fue del 90%.
 - Progynova 100 también tuvo un efecto en la DMO del cuello femoral. El aumento en el cuello femoral después de 2 años fue del 5,63% (95% IC 3,87-7,38) y del 1,53% (95% IC 0,66-3,72) en el estudio europeo y en el de EEUU respectivamente. En el estudio de EEUU, los rangos de respuesta también se evaluaron. El porcentaje de mujeres que mantuvieron o aumentaron la DMO en el cuello femoral durante el tratamiento fue del 68%.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

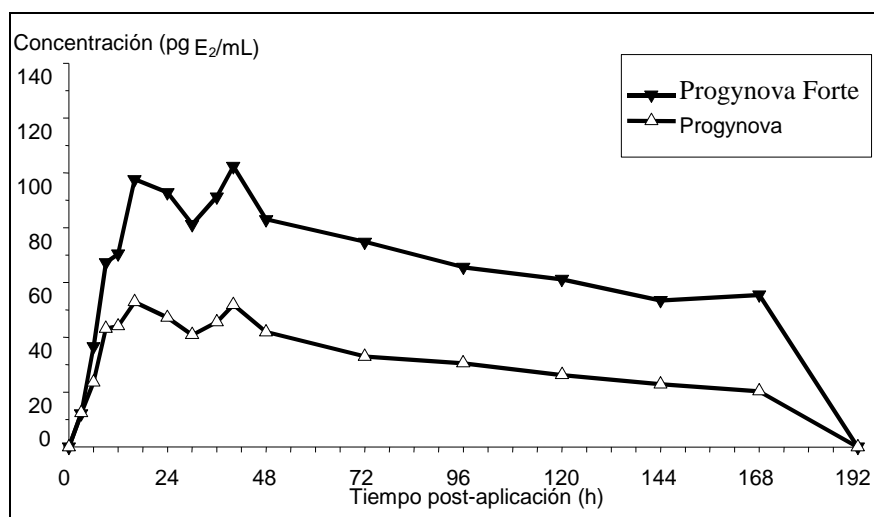
Absorción

Tras la aplicación dérmica de Progynova, el estradiol es liberado continuamente y transportado a través de la piel intacta permitiendo unos niveles circulantes mantenidos de estradiol durante un periodo de tratamiento de 7 días tal y como se muestra en la figura 1. La disponibilidad sistémica de estradiol después de la administración transdérmica es aproximadamente 20 veces mayor que tras su administración oral. Esta diferencia es debida a la ausencia de un metabolismo de primer paso cuando el estradiol es administrado por vía transdérmica. Los principales parámetros farmacocinéticos de estradiol se resumen en la siguiente tabla.

Sistema de Liberación Transdérmico	Tasa de liberación diaria, mg/día	Lugar de aplicación	AUC(0-tfinal) ngxh/mL /	Cmax pg/mL / pmol/L	Cavg pg/mL / pmol/L	tmax h	Cmin pg/mL / pmol/L
------------------------------------	-----------------------------------	---------------------	-------------------------	---------------------	---------------------	--------	---------------------

			nmolxh/L				
Progynova 50	0.050	Abdomen	5.44 / 20	55 / 202	35 / 129	26	30 / 110
Progynova 100	0.100	Abdomen	11.5 / 42	110 / 404	70 / 257	31	56 / 206

Figura 1: Concentraciones séricas de 17 β -estradiol (niveles medios no ajustados) vs. Perfil de tiempo tras la aplicación de Progynova 50 y Progynova 100



Distribución

La distribución exógena de estrógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. El Volumen aparente de distribución del estradiol después de una dosis única intravenosa es de casi 1 l/kg. Los estrógenos circulan en la sangre unidos en su mayoría a las proteínas séricas. Casi el 61% del estradiol se une de forma inespecífica a la albúmina sérica y alrededor del 37% se une de forma específica a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

Biotransformación

Tras la administración transdérmica, la metabolización del estradiol a estrona y conjugados, permanece dentro de los rangos fisiológicos que se observan durante la fase folicular temprana durante el periodo fértil de la mujer, caracterizado por una relación sérica estradiol/estrona de aproximadamente 1. Se evitan así los altos niveles de estrona no fisiológicos resultantes de una intensa metabolización de primer paso, durante la terapia oral de sustitución hormonal, caracterizados por relaciones estradiol/estrona de 0,1.

La biotransformación del estradiol administrado por vía transdérmica, es igual a los de la hormona endógena: el estradiol se metaboliza principalmente en el hígado, pero también extrahepáticamente, p. ej., en intestino, riñones, músculos esqueléticos y órganos diana. Estos procesos incluyen la formación de estrona, estriol, catecolestrógenos y conjugados de sulfato y glucurónido de estos compuestos; todos ellos son claramente menos estrogénicos e incluso no estrogénicos.

Eliminación

El aclaramiento sérico total del estradiol tras la administración intravenosa única muestra una gran variabilidad, en el rango de 10-30 ml/min/kg. Una cierta proporción de metabolitos del estradiol se excretan por la bilis y experimentan circulación enterohepática, siendo finalmente excretados por la orina principalmente como sulfoconjugados y glucurónidos conjugados.

Estado estacionario

Tras múltiples aplicaciones semanales de parches no se ha observado acumulación de estradiol ni de estrona. Por tanto, los niveles séricos en estado estacionario de ambas sustancias corresponden a los observados tras una aplicación única.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de toxicidad de estradiol es bien conocido. No existen datos preclínicos, de relevancia para el prescriptor, adicionales a aquellos que ya se han incluido en otros apartados de la Ficha Técnica.

En los estudios realizados sobre irritación dérmica, la aplicación de Progynova parches originó una leve irritación relacionada con la manipulación que se produce al retirar el parche. Progynova parches no mostró tener potencial de sensibilización dérmica.

Los estudios de los componentes (matriz adhesiva, revestimiento de refuerzo y protector) no mostraron ningún riesgo relacionado con el uso del parche de Progynova.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Copolímero de acrilato de isooctilo/acrilamida/acetato de vinilo
Oleato de etilo
Miristato de isopropilo
Monolaurato de glicerol
Base de poliéster
Película protectora de polietileno

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30° C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada parche está sellado en una bolsa multilaminar que contiene un secante. La bolsa está formada por láminas de poliéster / aluminio / acrilonitrilo, copolímero de metil acrilato (BAREX210). El secante está formado por silicato de sodio y aluminio.

Envases con 4 ó 12 parches (puede que no se comercialicen todas las presentaciones).

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Tras el uso del parche, éste aún contiene cantidades sustanciales de estradiol, que pueden tener efectos dañinos si al eliminarse alcanzan el medio ambiente acuático. Por lo tanto, los parches usados deben ser desechados de forma cuidadosa. Tanto los parches usados como aquellos no usados deben ser doblados por la mitad, pegando la cara adhesiva, depositándolos posteriormente en un contenedor de residuos sólidos. Los parches usados no deben ser eliminados a través de los lavabos o depositados en contenedores de residuos líquidos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.
Av. Baix LLobregat 3-5
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.355

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

Fecha de la primera autorización: 01/abril/1997
Fecha de la última renovación: 10/julio/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2014