

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eviana 0,5 mg/0,1 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene:

estradiol (como hemihidrato de estradiol) 0,5 mg y acetato de noretisterona 0,1 mg.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película contiene 37,5 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos blancos, redondos, biconvexos con un diámetro de 6 mm. Los comprimidos van grabados con NOVO 291 en una cara y el toro APIS en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapia hormonal sustitutiva (THS) para los síntomas de deficiencia estrogénica en mujeres posmenopáusicas, cuando ha transcurrido por lo menos 1 año desde la última menstruación.

La experiencia en el tratamiento de mujeres de más de 65 años es limitada.

4.2. Posología y forma de administración

Eviana es un producto de THS combinada continua para mujeres con el útero intacto. Se debe tomar 1 comprimido diario por vía oral sin interrupción, y preferentemente a la misma hora cada día.

Tanto al inicio como durante la continuación del tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, se debe utilizar la mínima dosis efectiva durante el menor tiempo posible (ver también sección 4.4).

Si la respuesta después de 3 meses no es suficiente para el alivio de los síntomas, debe valorarse el cambio a un producto combinado con una dosis más alta, como por ejemplo comprimidos de ActiVelle 1 mg/0,5 mg.

En mujeres con amenorrea y que no reciben THS o en mujeres que cambian de otro producto de THS combinada continua, el tratamiento con Eviana puede iniciarse cualquier día que convenga. En mujeres que cambian de un régimen de THS secuencial, el tratamiento debe comenzar inmediatamente después de haber finalizado la hemorragia.

Si la paciente ha olvidado tomar un comprimido, deberá tomarlo tan pronto como sea posible dentro de las 12 horas siguientes. Si han transcurrido más de 12 horas, el comprimido deberá desecharse. El olvido de una dosis puede aumentar la probabilidad de sufrir metrorragia intercurrente y oligometrorragia.

4.3. Contraindicaciones

- Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de cáncer de mama
- Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio)
- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Diagnóstico actual o antecedentes de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina (ver sección 4.4))

- Diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial (p. ej., angina, infarto de miocardio)
- Hepatopatía aguda o antecedentes de hepatopatía, mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas
- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de los excipientes detallados en la sección 6.1
- Porfiria.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, la THS solo debe de iniciarse cuando dichos síntomas deterioran la calidad de vida de la mujer. En todos los casos debe de realizarse, al menos una vez al año, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de la THS, que solo debe mantenerse mientras los beneficios superen a los riesgos.

Los datos indicativos de riesgos asociados a la THS en el tratamiento de la menopausia prematura son limitados. Sin embargo, debido al bajo riesgo absoluto en mujeres jóvenes, la relación entre beneficios y riesgos para estas mujeres debería ser más favorable que para mujeres de más edad.

Reconocimiento/seguimiento médico

Antes de iniciar o reinstaurar la THS, se debe realizar una historia médica completa, tanto personal como familiar. En las exploraciones físicas (incluyendo pelvis y mamas) se tendrá en cuenta este historial, así como las contraindicaciones y precauciones de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan evaluaciones periódicas cuya naturaleza y frecuencia se adaptarán a cada mujer. Se debe informar a las mujeres sobre qué cambios en las mamas deben comunicar a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” más adelante).

Deben realizarse exploraciones periódicas utilizando las técnicas de imagen adecuadas (p. ej., mamografía) de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas y adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

Situaciones que requieren supervisión

Si se produce cualquiera de estas situaciones o ha ocurrido previamente y/o se ha agravado durante un embarazo o un tratamiento hormonal previo, debe vigilarse estrechamente a la paciente. Debe tenerse en cuenta que tales procesos pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Eviana, en particular:

- Liomioma (fibroma uterino) o endometriosis
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
- Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, por ejemplo, cáncer de mama en familiares de primer grado
- Hipertensión
- Hepatopatías (p. ej., adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (intensa)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis.

Motivos para una retirada inmediata del tratamiento

El tratamiento debe interrumpirse si se descubre una contraindicación, así como en las situaciones siguientes:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Aparición de dolor de cabeza de tipo migrañoso
- Embarazo.

Hiperplasia y carcinoma endometriales

En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometriales aumenta cuando se administran estrógenos solos durante períodos de tiempo 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, dependiendo de la duración del tratamiento y la dosis de estrógeno (ver sección 4.8). Después de suspender el tratamiento, el riesgo puede continuar elevado durante más de 10 años.

La adición de progestágenos de forma cíclica durante un mínimo de 12 días por mes/ciclo de 28 días o el tratamiento continuo combinado con estrógenos-progestágenos en mujeres no hysterectomizadas evita el riesgo suplementario asociado a la THS con estrógenos solos.

Se pueden producir metrorragias intercurrentes y oligometrorragias durante el primer mes del tratamiento. Si las metrorragias intercurrentes o las oligometrorragias no desaparecen tras los primeros meses del tratamiento, si aparecen algún tiempo después de haber iniciado el tratamiento o si se mantienen tras la interrupción del mismo, se investigarán los motivos mediante pruebas que pueden incluir una biopsia de endometrio para descartar una neoplasia maligna endometrial.

Cáncer de mama

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

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).

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 estrógenos-progestágenos, incrementa la densidad de las imágenes mamográficas, 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).

Tromboembolia venosa

La THS se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de tromboembolia venosa (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tales episodios es más probable durante el primer año de la THS que más adelante (ver sección 4.8).

Las pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un aumento del riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. Por tanto, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3).

Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos son: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m²), embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición de TEV.

Como en todos los pacientes en el postoperatorio, se tendrán en cuenta las medidas profilácticas para prevenir la TEV tras las intervenciones quirúrgicas. Si se prevé una inmovilización prolongada tras una intervención quirúrgica programada, se recomienda interrumpir temporalmente la THS de 4 a 6 semanas antes. El tratamiento no debería reinstaurarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa.

A las mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado que haya sufrido TEV a edad temprana, se les puede ofrecer la opción de un cribado, tras un cuidadoso asesoramiento respecto a sus limitaciones (solo una parte de los defectos trombofílicos se identifican en un cribado).

Si se identifica una anomalía trombofílica relacionada con TEV en los miembros de la familia o si la anomalía es "grave" (p. ej., deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos), la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya sigan un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y riesgos del uso de la THS.

El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Debe indicarse a las mujeres 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).

Cardiopatía isquémica (CI)

Los ensayos controlados aleatorizados no aportan pruebas de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin CI que hayan recibido THS combinada con estrógenos-progestágenos o solo con estrógenos.

El riesgo relativo de CI durante el uso de THS combinada con estrógenos-progestágenos está ligeramente aumentado. Puesto que el riesgo absoluto basal de CI depende fundamentalmente de la edad, el número de casos adicionales de CI por el uso de estrógenos-progestágenos es muy bajo en mujeres sanas próximas a la menopausia, pero aumenta a edades más avanzadas.

Accidente cerebrovascular isquémico

La THS solo con estrógenos y la THS combinada con estrógenos-progestágenos se asocian a un riesgo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad ni el tiempo desde la menopausia. Sin embargo, puesto que el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en usuarias de THS aumenta con la edad (ver sección 4.8).

Hipotiroidismo

En las pacientes que necesitan terapia de sustitución de la hormona tiroidea debe controlarse la función tiroidea de forma regular mientras reciban THS, a fin de garantizar que los niveles de hormona tiroidea se

mantengan dentro de un intervalo aceptable.

Otros trastornos

Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca, ya que los estrógenos pueden favorecer la retención de líquidos.

Durante la THS o el tratamiento con estrógenos, se deberá vigilar estrechamente a las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, dado que se han notificado casos raros de grandes elevaciones de los triglicéridos plasmáticos que han provocado pancreatitis.

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

Los estrógenos aumentan los niveles de la globulina de unión a tiroxina (TBG), lo que incrementa las hormonas tiroideas totales circulantes, como reflejan las mediciones del yodo conjugado con proteínas (PBI), 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 la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Otras proteínas de unión pueden también estar elevadas en suero, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG), lo que aumenta los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Pueden aumentar otras proteínas plasmáticas (como el sustrato renina/angiotensinógeno, la alfa-1-antitripsina y la ceruloplasmina).

El uso de THS no mejora la función cognitiva. Se dispone de ciertas pruebas de un mayor riesgo de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada o solo con estrógenos de forma continua después de los 65 años.

Aumentos de la ALT

En el curso de los ensayos clínicos en pacientes tratadas para infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con el régimen combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, el aumento de la ALT por encima de cinco veces el límite superior normal (LSN) fue significativamente más frecuente en mujeres que tomaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos orales mixtos (AOM). Además, en pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir también se observaron aumentos de la ALT en mujeres que tomaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los AOM. Las mujeres que tomaban medicamentos conteniendo estrógenos que no fueran etinilestradiol, como estradiol, presentaron un índice de aumento de ALT similar al de aquellas que no recibieron estrógenos, sin embargo, debido al número limitado de mujeres que toman estos otros estrógenos con un régimen combinado de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir y con el régimen glecaprevir/pibrentasvir, se recomienda precaución. Ver sección 4.5.

Eviana comprimidos contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa 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 aumentar por el uso concomitante de sustancias conocidas como inductoras de las enzimas que metabolizan medicamentos, en especial las enzimas del citocromo P450, como los antiepilépticos (p. ej., fenobarbital, fenitoína y carbamazepina) y los antiinfecciosos (p. ej., rifampicina, rifabutina, nevirapina y efavirenz).

Ritonavir, telaprevir y nelfinavir, aunque conocidos como inhibidores potentes, por contraste, exhiben

propiedades inductoras cuando se usan de forma concomitante con hormonas esteroideas. Los productos de fitoterapia que contienen hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de estrógenos y progestágenos.

Clínicamente, un aumento en el metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede reducir el efecto de estos y modificar el perfil de hemorragias uterinas.

Interacciones farmacodinámicas

En estudios clínicos con régimen combinado VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, el aumento de la ALT por encima de cinco veces el límite superior normal (LSN) fue significativamente más frecuente en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol, como los anticonceptivos orales mixtos (AOM).

Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos que no fueran etinilestradiol, como estradiol, presentaron un índice de aumento de ALT similar al de aquellas que no recibieron estrógenos, sin embargo, debido al número limitado de mujeres que toman estos otros estrógenos, en caso de coadministración con el régimen combinado de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir y con el régimen de glecaprevir/pibrentasvir, se recomienda precaución. Ver sección 4.4

Algunos análisis de laboratorio pueden verse influenciados por la terapia estrogénica, como los análisis de tolerancia a la glucosa o la función tiroidea.

Los fármacos que inhiben la actividad de las enzimas microsómicas hepáticas que metabolizan fármacos como, por ejemplo, ketoconazol, pueden aumentar los niveles circulantes de los principios activos de Eviana.

La administración concomitante de ciclosporina y Eviana puede aumentar los niveles de ciclosporina, creatinina y transaminasas en sangre debido a la reducción del metabolismo de ciclosporina en el hígado.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Eviana no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo durante la medicación con Eviana, se debe suspender el tratamiento inmediatamente.

Clínicamente, los datos procedentes de un número limitado de embarazos expuestos indican efectos adversos de la noretisterona sobre el feto. Se ha observado masculinización de fetos del sexo femenino con dosis más altas de las que se utilizan habitualmente en la anticoncepción oral y en la THS.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha sobre la exposición fetal inadvertida a estrógenos y progestágenos no indican efectos teratogénicos o fetotóxicos.

Lactancia

Eviana no está indicado durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Eviana no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Experiencia clínica

El acontecimiento adverso notificado con más frecuencia en los ensayos clínicos realizados con Eviana fue hemorragia vaginal. Se han notificado casos de hemorragias u oligometrorragias en el 11 % de las mujeres en el mes 1, el 15 % de las mujeres en el mes 4 y el 11 % de las mujeres al final del ensayo de 6 meses. A continuación se presentan todas las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en las pacientes

tratadas con Eviana, en comparación con el grupo placebo, y que a juicio general están posiblemente relacionados con el tratamiento.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$
Infecciones e infestaciones		Infección micótica vulvovaginal, ver también “Trastornos del aparato reproductor y de la mama”		
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad; ver también “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo”	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Retención de líquidos, ver también “Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración”	
Trastornos psiquiátricos			Depresión o agravamiento de la depresión Nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Migraña Mareos	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal Náuseas	Distensión abdominal Dispepsia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Prurito o urticaria Alopecia Acné	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda Dolor cervical Dolor en las extremidades	Calambres en las piernas	

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hemorragia vaginal	Engrosamiento del endometrio Infección micótica vulvovaginal	Dolor en las mamas Molestias en las mamas	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Edema periférico	

Experiencia posterior a la comercialización

Además de las reacciones adversas antes mencionadas, se indican a continuación las reacciones comunicadas de forma espontánea y que posiblemente, según una valoración general, están relacionadas con el tratamiento con Activelle 1 mg/0,5 mg. La tasa de comunicación espontánea de estas reacciones adversas al medicamento es "muy rara" ($< 1/10\ 000$) o de "frecuencia no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La experiencia posterior a la comercialización está sujeta a una baja notificación, especialmente en lo referente a las reacciones adversas al medicamento triviales y bien conocidas. Las frecuencias presentadas se deberían interpretar bajo dicha perspectiva:

- Neoplasias benignas y malignas (incluidos quistes y pólipos): cáncer de endometrio
- Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad generalizadas (p. ej., reacción anafiláctica o choque anafiláctico)
- Trastornos psiquiátricos: insomnio, ansiedad, disminución de la libido, aumento de la libido
- Trastornos del sistema nervioso: mareos, accidente cerebrovascular
- Trastornos oculares: alteraciones de la visión
- Trastornos cardíacos: infarto de miocardio
- Trastornos vasculares: agravamiento de la hipertensión
- Trastornos gastrointestinales: dispepsia, vómitos
- Trastornos hepato biliares: colecistopatía, colelitiasis, agravamiento de la colelitiasis, recurrencia de la colelitiasis
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: seborrea, exantema, edema angioneurótico
- Trastorno del sistema reproductor y de las mamas: hiperplasia endometrial, prurito vulvovaginal
- Exploraciones complementarias: disminución del peso, aumento de la presión arterial.

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con relación a otros tratamientos con estrógenos/progestágenos:

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia, cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular
- Demencia probable por encima de los 65 años (ver sección 4.4).
- Sequedad ocular
- Cambios en la composición de la lágrima.

Riesgo de cáncer de mama

Se notifica un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama hasta de 2 veces en mujeres que siguen un tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos 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 con estrógenos-progestágenos combinados.

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

Se presentan las estimaciones de los cálculos del riesgo absoluto basados en resultados del mayor ensayo aleatorizado 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/m²)

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 solos			
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/m²)

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/m²)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres que nunca hayan usado THS en un periodo de 10 años (50-59 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1000 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/m²)

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 tras 5 años de tratamiento

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1 000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1 000 usuarias de THS durante 5 años de tratamiento (IC del 95 %)
Solo estrógenos (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Combinación estrógenos-progestágenos (CEE+MPA)**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostró un riesgo mayor de cáncer de mama.

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

Riesgo de cáncer de endometrio

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

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

Dependiendo de la duración del tratamiento solo con estrógenos y la dosis de estrógenos, el aumento del riesgo de cáncer de endometrio en estudios epidemiológicos varió entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados por cada 1 000 mujeres entre 50 y 65 años de edad.

La adición de progestágenos al tratamiento con estrógenos un mínimo de 12 días por ciclo puede evitar este aumento del riesgo. En el Million Women Study, el uso durante 5 años de THS combinada (secuencial o continua) 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 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 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 tromboembolia venosa

La THS se asocia a un riesgo relativo de 1,3 a 3 veces mayor de tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tales acontecimientos es más probable durante el primer año de la THS (ver sección 4.4). A continuación se presentan los resultados de los estudios WHI:

Estudios WHI: riesgo adicional de TEV durante 5 años de uso

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1 000 mujeres del grupo	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1 000 usuarias de
--------------------------	--	------------------------------	---

	placebo durante 5 años		THS durante 5 años de tratamiento (IC del 95 %)
Solo estrógenos orales*			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)
Combinación estrógenos-progestágenos orales			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

* Estudio en mujeres sin útero.

Riesgo de cardiopatía isquémica

El riesgo de cardiopatía isquémica es ligeramente mayor en las usuarias de THS combinada con estrógenos progestágenos por encima de los 60 años (ver apartado 4.4).

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso del tratamiento solo con estrógenos y el combinado con estrógenos-progestágenos está asociado con un riesgo relativo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante el uso de la THS.

Este riesgo relativo no depende de la edad ni la duración de uso, pero el riesgo basal depende fundamentalmente de la edad. El riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumenta con la edad (ver sección 4.4).

Estudios WHI combinados: riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* durante 5 años de uso

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1 000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1 000 usuarias de THS durante 5 años de tratamiento (IC del 95 %)
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)

* No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y el hemorrágico.

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

Los síntomas de sobredosis con estrógenos orales son sensibilidad en las mamas, náuseas, vómitos y/o metrorragia. La sobredosis con progestágenos puede provocar estado de ánimo depresivo, fatiga, acné e hirsutismo. El tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas. Código ATC: G03FA01. Estradiol: el principio activo, 17b-estradiol sintético, es química y biológicamente idéntico al estradiol endógeno humano. Sustituye la pérdida de producción de estrógenos en mujeres posmenopáusicas y alivia los síntomas menopáusicos.

Acetato de noretisterona: progestágeno sintético con acciones similares a las de la progesterona, una hormona sexual femenina natural. Debido a que los estrógenos promueven el crecimiento del endometrio, los estrógenos sin oposición aumentan el riesgo de hiperplasia y cáncer endometriales. La adición de un progestágeno reduce el riesgo de hiperplasia endometrial inducida por estrógenos en mujeres no histerectomizadas.

El alivio de los síntomas menopáusicos se alcanza durante las primeras semanas de tratamiento. En la semana 3, la disminución en la media del número de sofocos moderados a intensos para el grupo de tratamiento con estradiol 0,5 mg fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,001$) cuando se comparó con el grupo placebo. Esta reducción se mantuvo hasta la finalización del estudio en la semana 24.

Eviana es un medicamento de THS combinada continua que contiene 17 β -estradiol y acetato de noretisterona, con la intención de evitar la hemorragia de privación que se produce periódicamente con la THS secuencial o cíclica. Se observó amenorrea (sin hemorragias ni oligometrorragias) en un 89 % de las mujeres en el mes 6 de tratamiento. Se produjeron hemorragias y/u oligometrorragias en el 11 % al 15 % de las mujeres en el mes 6 de tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de Eviana, el 17 β -estradiol se absorbe rápidamente desde el tubo digestivo, sufre un metabolismo de primer paso en el hígado y otros órganos entéricos y alcanza una concentración plasmática máxima entre 5 y 8 horas después. Después de la administración de 2 comprimidos de Eviana, la concentración plasmática máxima media fue de 24 pg/ml (CV 38 %). La semivida del 17 β -estradiol es de unas 15 horas. Circula unido a SHBG (37 %) y a albúmina (61 %) y solo del 1 % al 2 %, aproximadamente, está sin unir. El metabolismo del 17 β -estradiol se produce principalmente en el hígado y el intestino, pero también en otros órganos diana, e implica la formación de metabolitos menos activos o inactivos, como estronas, catecolestrógenos y diversos sulfatos de estrógenos y glucurónidos de estrógenos.

Los estrógenos conjugados se excretan por la bilis, se hidrolizan y reabsorben (circulación enterohepática) y se eliminan principalmente por la orina en forma biológicamente inactiva.

Después de la administración oral, el acetato de noretisterona se absorbe rápidamente y se transforma en noretisterona (NET). Sufre un metabolismo de primer paso en el hígado y otros órganos entéricos y alcanza una concentración plasmática máxima aproximadamente de 2,4 ng/ml CV 41 % (después de la administración de 2 comprimidos de Eviana) entre 0,5 y 1,5 horas después. La semivida de la NET es de unas 9 a 11 horas. La NET se une a la SHBG (36 %) y a la albúmina (61 %). Los metabolitos más importantes son isómeros de 5 α -dihidro-NET y de tetrahidro-NET, que se excretan principalmente en la orina como sulfatos o glucurónidos conjugados.

La farmacocinética del estradiol no está influida por el acetato de noretisterona.

No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas en ancianos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda por estrógenos es baja. Debido a las grandes diferencias entre especies animales y entre los animales y los seres humanos, los resultados preclínicos tienen un valor limitado para predecir el efecto en las personas.

Los estudios en animales han mostrado efectos letales embrionarios del estradiol o valerato de estradiol incluso con dosis relativamente bajas; se observaron malformaciones de las vías urogenitales y feminización de los fetos macho.

Como otros progestágenos, la noretisterona causa la virilización de fetos hembra en ratas y monos. Se observaron efectos letales embrionarios con altas dosis de noretisterona.

Los datos de los estudios no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no muestran riesgos especiales para los seres humanos, a excepción de los ya descritos en otras secciones del resumen de las características de producto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Hidroxipropilcelulosa
Talco
Estearato magnésico

Recubrimiento:

Hipromelosa
Triacetina
Talco

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

30 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar por encima de 25°C. No refrigerar. Mantener el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

1 x 28 comprimidos ó 3 x 28 comprimidos en envases disco-calendario.

El envase disco-calendario, que contiene 28 comprimidos, está constituido por las siguientes 3 partes:

- la base, de polipropileno coloreado opaco
- la tapa, con forma de anillo, de poliestireno transparente
- el disco central, de poliestireno coloreado opaco

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Isdin SA
Provençals 33
08019 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.576

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

3 de agosto de 2007/3 de agosto de 2012.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2023

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