

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Climodien 2 mg/2 mg comprimidos recubiertos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene: estradiol valerato 2,0 mg (corresponde a 1,52 mg de estradiol) y dienogest 2,0 mg.

#### Excipientes con efecto conocido

27,8 mg de lactosa monohidrato,

23,7 mg de sacarosa,

1,7 mg de glucosa líquida.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

Brillantes, redondos, de color rosa claro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapia hormonal sustitutiva (THS) para los síntomas de déficit de estrógenos en mujeres posmenopáusicas desde hace más de 1 año y que aún tienen útero.

La experiencia con el uso de este fármaco en mujeres mayores de 65 años es limitada.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Cómo empezar a tomar Climodien*

En mujeres que no están recibiendo THS o que se cambian desde otro medicamento para THS combinada continua, el tratamiento puede iniciarse en cualquier momento.

En mujeres que se cambian desde una pauta de THS secuencial continua, el tratamiento debe iniciarse el día siguiente a la terminación de la pauta anterior.

En mujeres que se cambian desde una pauta de THS cíclica, el tratamiento debe iniciarse el día siguiente al período libre de tratamiento.

Se toma un comprimido una vez al día. Cada envase blíster contiene comprimidos para 28 días de tratamiento.

##### Forma de administración

Para uso oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros, con algo de líquido. El tratamiento es continuo, lo que significa que el siguiente envase se inicia inmediatamente, sin descansos. Los comprimidos se deben tomar preferiblemente a la misma hora cada día. En caso de olvido de la toma de un comprimido, debe tomárselo

lo antes posible. Si han transcurrido más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. En caso de olvido de varios comprimidos, se puede producir una hemorragia.

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 (ver también sección 4.4).

#### Información adicional en poblaciones especiales

##### *Población pediátrica*

Climodien no está indicado para uso en niños y adolescentes.

##### *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*

Climodien no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática. Climodien 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*

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

### **4.3. Contraindicaciones**

- Cáncer de mama pasado, conocido o sospechado.
- Tumores malignos dependientes de estrógenos conocidos o sospechados (p. ej., cáncer de endometrio).
- Hemorragia genital no diagnosticada.
- Hiperplasia de endometrio no tratada.
- Tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej., angina, infarto de miocardio).
- Trastornos trombofílicos conocidos (por ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver sección 4.4).
- Patología hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no se normalicen.
- 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 iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

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

#### Exploración médica y seguimiento

Antes de iniciar o de reinstaurar la THS, se debe realizar una historia médica personal y familiar completa. Esta historia y las contraindicaciones y precauciones de empleo deben guiar la exploración física (que

incluirá la pelvis y las mamas). Durante el tratamiento, se recomienda realizar controles periódicos, con una frecuencia y naturaleza adaptadas a cada mujer. Debe indicarse a las mujeres qué cambios de las mamas han de notificar a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” más adelante). Se realizarán las pruebas pertinentes, incluidas técnicas de imagen apropiadas, p.ej. la mamografía, según las prácticas de detección aceptadas en la actualidad, adaptadas a las necesidades clínicas de cada paciente.

#### Trastornos que requieren supervisión

Deberá vigilarse estrechamente a la paciente si está presente, se ha producido previamente y/o ha empeorado durante un embarazo o un tratamiento hormonal previo, cualquiera de los trastornos que se indican seguidamente. Debe tenerse en cuenta que estos trastornos pueden recidivar o agravarse durante el tratamiento con Climodien, en concreto:

- Leiomioma (mioma uterino) o endometriosis.
- Factores de riesgo de trastornos tromboembólicos (ver más adelante).
- Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos, p. ej., pariente de primer grado con cáncer de mama.
- Hipertensión.
- Trastornos hepáticos (p. ej., adenoma hepático).
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular.
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (intensa).
- Lupus eritematoso sistémico.
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver más adelante).
- Epilepsia.
- Asma.
- Otosclerosis.

#### Razones para la suspensión inmediata del tratamiento

Deberá suspenderse el tratamiento si se descubre alguna contraindicación o en cualquiera de las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática.
- Aumento significativo de la presión arterial.
- Nuevo inicio de cefalea de tipo migrañoso.
- Embarazo.

#### Hiperplasia y carcinoma endometrial

Cuando se administran estrógenos solos durante períodos prolongados aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma en mujeres con el útero intacto. El aumento notificado del riesgo de cáncer de endometrio en usuarias de estrógenos solos es de 2 a 12 veces mayor que en 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 cíclicamente durante, al menos, 12 días por ciclo de 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.

Puede aparecer hemorragia por disrupción y manchado durante los primeros meses de tratamiento. Si la hemorragia por disrupción o el manchado aparecen tras llevar un tiempo en tratamiento, o continúan después de interrumpir el mismo, debe estudiarse la razón, lo que puede conllevar la realización de una biopsia de endometrio para excluir una lesión endometrial maligna.

#### 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 estrógenos solo*

En el estudio WHI no se encontró un aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres hysterectomizadas que usaban THS con estrógenos solos. 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 progestágenos (ver sección 4.8).

Los resultados de un metaanálisis a gran escala mostraron que después de suspender el tratamiento, el aumento del riesgo disminuirá con el tiempo y el tiempo necesario para volver a los valores iniciales depende de la duración del uso previo de la THS. Cuando se haya usado THS durante más de cinco años, el riesgo puede persistir más de 10 años. La THS, especialmente 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 estudio WHI, sugieren que el uso de THS combinada 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 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 uso de THS (ver sección 4.8).

Los pacientes con estados trombofílicos conocidos tienen un riesgo mayor de TEV y la THS puede incrementar 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 o la inmovilización prolongada, la obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), el embarazo/ período postparto, 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 la cirugía. En caso de inmovilización prolongada después de una cirugía electiva, 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).

La THS está contraindicada si se identifica un defecto trombofílico con segregación trombótica en miembros de la familia o si el defecto es “grave” (p. ej. deficiencias de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de defectos).

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

Si el TEV aparece después del inicio del tratamiento, debe interrumpirse la administración del fármaco. 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 aleatorizados no han mostrado evidencias de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS con combinaciones de estrógeno-progestágeno o con estrógeno solo.

#### *Terapia combinada con estrógeno-progestágeno*

El riesgo relativo de EAC durante el uso de THS combinada con estrógeno-progestágeno aumenta ligeramente. El riesgo basal absoluto de EAC es altamente dependiente de la edad, por lo que el número de casos adicionales de EAC debidos al uso de estrógeno-progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará en edades más avanzadas.

#### *Estrógenos solos*

Según datos controlados aleatorizados, no existe un aumento del riesgo de EAC en mujeres hysterectomizadas usuarias de terapia con estrógenos solos.

#### Accidente cerebrovascular isquémico

Los tratamientos con estrógeno-progestágeno combinados y con estrógenos solos están asociados a un riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces mayor. 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 es altamente dependiente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad (ver sección 4.8).

#### Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el virus de la hepatitis C (VHC) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, 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, 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, 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 la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir y con la pauta de glecaprevir/pibrentasvir. Ver sección 4.5.

#### Otras enfermedades

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, y por lo tanto, las pacientes con disfunción renal o cardíaca deben ser observadas cuidadosamente. Las pacientes con insuficiencia renal terminal deben ser estrechamente vigiladas ya que es de esperar un incremento de los niveles circulantes de los principios activos de Climodien.

Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deben ser vigiladas estrechamente durante la terapia hormonal o estrogénica sustitutiva, ya que se han notificado casos excepcionales de aumentos significativos

de los triglicéridos en plasma que dieron lugar a una pancreatitis en pacientes tratadas con estrógenos por dicha causa.

Los estrógenos provocan un aumento de la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG, por sus siglas en inglés), lo que produce un aumento de la hormona tiroidea circulante total, medido por el yodo unido a proteínas (PBI, por sus siglas en inglés), los niveles de T4 (en columna o por radioinmunoanálisis) o los niveles de T3 (por radioinmunoanálisis). Se reduce la captación de resina T3, lo que refleja la elevación de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se alteran. Pueden aumentar otras proteínas transportadoras en el suero, es decir, la globulina transportadora de corticoides (CBG, por sus siglas en inglés) y la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés), lo que produce un aumento de los corticosteroides y los esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormonas activas libres o biológicas no se alteran. Pueden aumentar otras proteínas del plasma (sustrato de angiotensinógeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

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

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

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa, lactosa monohidrato y glucosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Los 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**

Nota: La información de prescripción de medicamentos concomitantes debe ser consultada para identificar interacciones potenciales.

#### Efectos de otros medicamentos sobre Climodien

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

El metabolismo de los estrógenos y dienogest puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias inductoras de las enzimas metabolizadoras de fármacos, en concreto las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivos (p. ej., barbitúricos, fenitoína, primidona, carbamazepina) y antiinfecciosos (p. ej., rifampicina, rifabutin, nevirapina, efavirenz), y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contengan preparados a base de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Clínicamente, el aumento del metabolismo de estrógenos y dienogest puede llevar a una reducción del efecto y producir cambios en el perfil 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 o dienogest o ambos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.



Por lo tanto, la información de prescripción de medicamentos concomitantes del 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 estrógeno o de dianogest o de ambos.

#### 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 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

Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, 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. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, 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 la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir y con la pauta de glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.4).

#### *Pruebas de laboratorio*

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

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

### Embarazo

Climodien no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo mientras se está tomando Climodien, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento.

No hay datos suficientes sobre el uso de estradiol/dienogest en mujeres embarazadas. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos hasta ahora, en relación con la exposición fetal inadvertida a combinaciones de estrógenos y progestágenos, no han indicado un efecto teratogénico ni fetotóxico.

### Lactancia

Climodien no está indicado durante la lactancia.

## Fertilidad

Climodien no está indicado en mujeres en edad fértil.

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

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

### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas en ensayos clínicos con al menos seis ciclos de exposición a Climodien en 1.834 mujeres, fueron: hemorragia por disrupción (24%) y sensibilidad mamaria o dolor mamario (13%).

<b>Clasificación por órganos y sistemas MedDRA versión 8.0</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raras (≥ 1/10.000 a &lt; 1/1.000)</b>
Infecciones e infestaciones	Muguet	-	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	-	Anemia	-
Trastornos del sistema inmunológico	-	Reacciones de hipersensibilidad	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Cambios en el peso corporal	Alteración de los lípidos en sangre Aumento de los niveles de glucosa en sangre	Aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Estado de ánimo depresivo	Insomnio Nerviosismo Alteración de la libido	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Migraña Cefalea Mareo/fatiga	-	-
Trastornos oculares	-	-	Trastornos visuales
Trastornos cardiacos	-	-	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Hipertensión/ agravamiento de la hipertensión	Trombosis venosa Tromboflebitis Hipotensión Dolor venoso Dolor en las piernas	-
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Diarrea Náuseas	Gastritis Estreñimiento Meteorismo	Dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Elevación de gamma GT	-	Trastornos de las enzimas hepáticas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	-	Exantema Eczema Dermatitis acneiforme Sudación excesiva Pérdida de cabello	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Calambres musculares	-



Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Aumento del grosor endometrial Vulvovaginitis Aumento de tamaño de las mamas Sofocos	Enfermedad fibroquística de la mama Cambios en la secreción vaginal	Aumento de tamaño de los miomas uterinos Infección fúngica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	-	Edema en extremidades inferiores	-

#### Riesgo de cáncer de mama

En mujeres que toman terapia combinada con estrógeno-progestágeno durante más de 5 años se ha notificado un riesgo de ser diagnosticado un 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.

#### **El mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos**

#### **Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de uso en mujeres con un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 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
<b>THS con estrógenos solo</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Estrógenos-progestágenos combinados</b>			
50	13,3	1,6	8,0

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

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

#### **Riesgo adicional calculado de cáncer de mama tras 10 años de uso en mujeres con IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 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
<b>THS con estrógenos solo</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Estrógenos-progestágenos combinados</b>			

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<sup>2</sup>)

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

### 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%)
<b>EEC estrógenos solos</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
<b>EEC+MPA estrógeno+ progestágeno #</b>			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

EEC: estrógenos equinos conjugados; MPA: acetato de medroxiprogesterona  
 \* 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 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 5 años no aumentó el riesgo de cáncer de endometrio (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

### 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 cada 2.000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres en un periodo de 5 años.

### Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS se asocia a un aumento del riesgo relativo de 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 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 (IC 95%)
<b>Estrógenos solos orales*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
<b>Combinación de estrógeno-progestágeno oral</b>			
50-59	4	2,3 (1,2 -4,3)	5 (1 - 13)

\* 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.

#### Estudio 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 (IC 95%)
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 en relación con tratamientos con asociaciones de estrógeno/progestágeno:

- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Probable demencia en mayores de 65 años (ver sección 4.4).
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema (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 producir náuseas y vómitos y causar hemorragia por deprivación en algunas mujeres. No existen antídotos específicos y el tratamiento debería ser sintomático.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sistema genitourinario y hormonas sexuales. Progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas.

Código ATC: G03FA15

##### Estradiol valerato

El componente activo, 17 $\beta$ -estradiol sintético, es química y biológicamente idéntico al estradiol endógeno humano. Sustituye la pérdida de producción de estrógenos en mujeres menopáusicas y alivia los síntomas de la menopausia.

##### Dienogest

El principio activo es un derivado de la nortestosterona, con una afinidad *in vitro* por el receptor de la progesterona 10-30 veces menor que otros progestágenos sintéticos. Datos *in vivo* en animales demostraron una fuerte actividad progestágena. Dienogest no tiene una actividad significativa androgénica, mineralocorticoide o glucocorticoide *in vivo*.

Puesto que los estrógenos favorecen el engrosamiento del endometrio, la falta de oposición estrogénica aumenta el riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial. La adición de un progestágeno reduce significativamente, el riesgo inducido por estrógenos de hiperplasia endometrial en mujeres no hysterectomizadas.

##### Información de ensayos clínicos

Durante las primeras semanas de tratamiento se logró un alivio de los síntomas menopáusicos. Durante los meses 10-12 de tratamiento se observó amenorrea en el 83-86% de las mujeres. En el 28-33% de las mujeres apareció hemorragia por disrupción y/o manchado durante los tres primeros meses de tratamiento, y en el 14-17% durante los meses 10-12 de tratamiento.

#### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

##### Estradiol valerato

##### *Absorción*

Tras su administración oral, el estradiol valerato se absorbe completamente. La descomposición en estradiol y ácido valérico tiene lugar durante la absorción por la mucosa intestinal o durante el proceso de primer paso hepático. Tras 6 horas de una administración única de Climodien 2 mg/2 mg se alcanza una concentración sérica máxima de estradiol de 31 pg/ml.

##### *Distribución*

El estradiol se une de forma inespecífica a la albúmina sérica y de forma específica a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG). Sólo el 1-2% del estradiol circulante está presente como esteroide libre, el 40-45% está unido a SHBG. El volumen de distribución aparente de estradiol después de una administración intravenosa única es de aproximadamente 1 L/kg.

##### *Biotransformación*

La descomposición en estradiol y ácido valérico da lugar a estradiol natural y a sus metabolitos, estrona y estriol. El ácido valérico sufre una metabolización muy rápida. Tras su administración oral, el 3-6 % de la dosis queda directamente biodisponible como estradiol.

### *Eliminación*

La semivida plasmática del estradiol circulante es aproximadamente de 90 minutos. Sin embargo, la situación difiere después de la administración oral. Debido a la gran reserva circulante de sulfatos de estrógenos y de glucurónidos, así como a la recirculación enterohepática, la semivida de eliminación del estradiol después de la administración oral representa un parámetro compuesto que depende de todos estos procesos y está en el rango de aproximadamente 13-20 horas. Sus metabolitos se excretan principalmente en la orina, y solo alrededor del 10 % se excreta en las heces.

### *Estado estacionario*

Después de la ingestión diaria, los niveles séricos del fármaco aumentan aproximadamente 2-3 veces alcanzando el estado estacionario después de 4-7 días de tratamiento. Las concentraciones séricas de estradiol mínimas, máximas y medias en estado estacionario son 39 pg/ml, 105 pg/ml y 61 pg/ml, respectivamente. La farmacocinética del estradiol está influenciada por los niveles de SHBG.

### Dienogest

#### *Absorción*

El dienogest administrado por vía oral se absorbe rápida y casi completamente. Tras aproximadamente 1,5 horas de una administración única de Climodien se alcanzan concentraciones séricas máximas de 49 ng/ml. La biodisponibilidad es del 91% aproximadamente. La farmacocinética de dienogest es proporcional a la dosis dentro del rango de dosis de 1 - 8 mg.

#### *Distribución*

Dienogest se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) o a la globulina de unión a corticoides (CBG). El 10% de la concentración sérica total de fármaco se encuentra como esteroide libre, el 90% se encuentra unido de forma inespecífica a la albúmina. El volumen de distribución aparente ( $V_d/F$ ) de dienogest es de 51 L en mujeres postmenopáusicas.

#### *Biotransformación*

Dienogest se metaboliza casi completamente por las vías conocidas del metabolismo de los esteroides (hidroxilación, conjugación), principalmente por el CYP3A4. Los metabolitos farmacológicamente inactivos se excretan rápidamente dando como resultado el dienogest como la fracción principal en el plasma, que representa aproximadamente el 50% de los compuestos derivados del dienogest circulante. El aclaramiento total después de la administración intravenosa de 3H-dienogest fue de 5,1 L/h.

### *Eliminación*

La semivida de eliminación de DNG es de 10,5 horas en mujeres postmenopáusicas después de la administración de Climodien. Dienogest se excreta en forma de metabolitos que se excretan en una proporción urinaria-fecal de aproximadamente 3:1 después de una administración oral de 0,1 mg/kg. La semivida de excreción de metabolitos por la orina es de 14 horas. Tras una administración oral aproximadamente el 86 % de la dosis administrada se elimina en los 6 días siguientes, la mayor parte de esta cantidad se excreta dentro de las primeras 24 horas, principalmente con la orina.

### *Estado estacionario*

Después de la ingestión diaria, los niveles séricos del fármaco aumentan aproximadamente 1,3 veces alcanzando el estado estacionario después de 3-4 días de tratamiento. La farmacocinética de dienogest tras la administración repetida de Climodien puede predecirse a partir de la farmacocinética de una única dosis. Las concentraciones séricas mínimas, máximas y medias de DNG en estado estacionario son 10 ng/ml, 63 ng/ml y 25 ng/ml, respectivamente. La farmacocinética de dienogest no está influenciada por los niveles de SHBG.

No se dispone de información farmacocinética sobre Climodien en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No hay datos preclínicos de seguridad de relevancia para el prescriptor en la población objetivo que sean adicionales a los ya incluidos en otras secciones de la ficha técnica.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### Núcleo:

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Estearato de magnesio (E470b)  
Povidona K25 (E1201)

#### Recubrimiento:

Sacarosa  
Glucosa líquida  
Carbonato cálcico (E170)  
Povidona K25 (E1201)  
Macrogol 35000  
Cera de carnauba (E903)  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro rojo (E172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

3 años

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Envase blíster de PVC transparente/aluminio con 28 comprimidos recubiertos.  
Tamaños de envase: estuches con 28 o 3 x 28 comprimidos recubiertos.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

Ninguna especial.

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

Bayer Hispania, S.L.  
Avda. Baix Llobregat, 3 - 5  
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)  
España

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

64.051

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

Fecha de la primera autorización: 10/07/2001  
Fecha de la renovación de la autorización: 13/12/2010

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

Enero 2024

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/>.