

FICHA TÉCNICA

1. Nombre del medicamento

Clifemme 2 mg/1 ml comprimidos recubiertos

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene: estradiol valerato 1,0 mg (equivalente a 0,764 mg de estradiol) y dienogest 2,0 mg.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 58,22 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos

Los comprimidos son rosas y redondos, con un diámetro aproximado de 6 mm.

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 un año.

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

4.2. Posología y forma de administración

Uso oral.

Cómo empezar a tomar Clifemme

En mujeres que no están recibiendo terapia hormonal sustitutiva (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.

Posología

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

Forma de administración

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 postmenopáusicos deberá utilizarse la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible (ver también sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de cáncer de mama.
- Sospecha o diagnóstico de tumores malignos dependientes de estrógenos.(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.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

La evidencia 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 más adelante el epígrafe “Cáncer de mama”). 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 **Clifemme**, 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 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 hysterectomizadas 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

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 es dependiente de la duración de la THS.

Terapia combinada con estrógeno-progestágeno

Un ensayo clínico randomizado y controlado con placebo, el estudio Women's Health Initiative (WHI) y otros estudios epidemiológicos, coinciden en revelar 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

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. En estudios observacionales se ha notificado principalmente un ligero aumento del riesgo de ser diagnosticado un cáncer de mama, que es sustancialmente menor que el riesgo encontrado en usuarias de combinaciones de estrógeno-progestágeno (ver sección 4.8).

El incremento del riesgo comienza a ser aparente en los primeros años de uso, retornando a los valores basales después de algunos años (como mucho 5) de suspender el mismo.

La THS, especialmente el tratamiento combinado con estrógeno-progestágeno, incrementa la densidad de las imágenes de las mamografías, lo que puede dificultar la detección radiológica del cáncer de mama.

Cáncer de ovario

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

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

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

Tromboembolismo venoso

La THS se asocia a un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor 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, la cirugía mayor o la inmovilización prolongada, la obesidad (IMC >30 kg/m²), el embarazo/ periodo 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 randomizados 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.

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 randomizados, no existe un aumento del riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas 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).

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 **Clifemme**.

- 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 pancreatitis en pacientes tratadas con estrógenos por dicha causa.
- Los estrógenos provocan un aumento de la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG), lo que produce un aumento de la hormona tiroidea circulante total, medido por el yodo unido a proteínas (PBI), 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, a saber, la globulina transportadora de corticoides (CBG) y la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), 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 de probable demencia en mujeres que comienzan la THS continua combinada o con estrógenos solos después de los 65 años.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con fármacos

El uso simultáneo de sustancias inductoras de las enzimas metabolizadoras de fármacos, en concreto las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivos (p. ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz), puede aumentar el metabolismo de los estrógenos y el de dienogest.

Ritonavir y nelfinavir, a pesar de su conocida capacidad para actuar como inhibidores potentes, presentan propiedades inductoras cuando se utilizan concomitantemente con hormonas esteroideas.

Los preparados vegetales que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y el de dienogest.

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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

No hay datos clínicos disponibles sobre embarazos en los que haya habido exposición a dienogest.

Los estudios en animales no han mostrado toxicidad sobre la reproducción que podría estar relacionada con los efectos progestagénicos de dienogest (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos hasta ahora, en relación con la exposición fetal inadvertida a combinaciones de estrógenos con otros progestágenos, no han indicado un efecto teratogénico ni fetotóxico.

Lactancia

Clifemme no está indicado durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

En la siguiente tabla (Órgano del sistema de clasificación MedDRA v. 8.0) atribuye frecuencias a los efectos indeseables de **Clifemme**. Estas frecuencias se basan en las frecuencias de los eventos adversos, los cuales fueron registrados en 4 estudios clínicos fase III (n = 538 mujeres) y consideradas como al menos posiblemente relacionadas con **Clifemme** tratamiento.

<u>Órgano del sistema de clasificación MedDRA v. 8.0</u>	<u>Frecuentes $\geq 1/100$, $< 1/10$</u>	<u>Poco frecuentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$</u>
<u>Metabolismo y trastornos nutricionales</u>		<u>Aumento de peso</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>		<u>Depresión</u> <u>Anorexia nerviosa</u> <u>Agresividad</u> <u>Insomnio</u> <u>Nerviosismo</u> <u>Anorgásmia</u> <u>Disminución del líbido</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Dolor de cabeza</u>	<u>Migrañas</u> <u>Parestesia</u> <u>Mareos</u> <u>hiperkinesia</u>
<u>Trastornos vasculares</u>		<u>Trombosis venosa (dolor en la pierna)</u> <u>Tromboflebitis</u> <u>Hipertensión</u>

		<u>Epistaxis</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Nauseas</u>	<u>Dolor abdominal</u> <u>Diarrea</u> <u>Vómitos</u> <u>Constipación</u> <u>Flatulencias</u> <u>Sequedad de boca</u>
<u>Trastornos hepato biliares</u>		<u>Dolor biliar</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		<u>Psoriasis</u> <u>Acné</u> <u>Prurito</u> <u>Incremento de la sudoración</u> <u>Sequedad de piel</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u>		<u>Mialgias</u> <u>Calambres en las piernas</u>
<u>Trastornos del sistema reproductivo y de la mama</u>	<u>Sangrado uterino/vaginal incluyendo spotting (irregularidades en el sangrado que generalmente desaparecen con la continuación del tratamiento)</u> <u>Dolor de mamas</u> <u>Sofocos</u>	<u>Trastornos del endometrio</u> <u>Candidiasis vaginal</u> <u>Dismenorrea</u> <u>Prurito genital</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</u>		<u>Edema generalizado/Edema facial/Edema</u> <u>Fatiga</u>

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. Cualquier aumento del riesgo en usuarias de terapia con estrógenos solos es sustancialmente menor que el observado en usuarias de combinaciones de estrógenos y progestágenos. 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*	Relación del riesgo y IC 95% #	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años (IC 95%)
TSH con estrógenos sólo			
20-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Combinación de estrógeno-progestágeno			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)
* Procedente de rangos 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 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	Relación del riesgo y	Casos adicionales por
----------------------	---------------------	-----------------------	-----------------------

	1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	IC 95%	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)*
EEC+MPA estrógeno+progestágeno¹			
50-79	14	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 ¹ 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 postmenopáusicas 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 inició mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario en mujeres a tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43, IC 95%, 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 2.000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres en un período 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 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 TEV 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 en 5 años (IC 95%)
Estrógenos orales solos*			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)
Combinación de estrógeno-progestágeno oral			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)
*Estudio en mujeres sin útero			

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	Relación del riesgo y 95%IC	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años (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 nudoso, 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

Los estudios de toxicidad aguda indicaron que incluso en el caso de ingesta inadvertida de un múltiplo de la dosis terapéutica no cabe esperar riesgo de toxicidad aguda. La sobredosis puede producir náuseas y vómitos y causar hemorragia por privación en algunas mujeres. No existe un antídoto específico.

5. Propiedades farmacológicas

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas, código ATC: G03F A

Estradiol valerato: El componente activo, 17 β -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: Dienogest es un progestágeno sintético.

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, pero no elimina, el riesgo inducido por estrógenos de hiperplasia endometrial en mujeres no hysterectomizadas.

Información de ensayos clínicos

- Alivio de los síntomas por déficit de estrógenos y patrones de sangrado.
 - 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 89 % de las mujeres.

En el 27,1 % de las mujeres apareció hemorragia por disrupción y/o manchado durante los tres primeros meses de tratamiento, y en el 11 % 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.

Distribución

Tras la administración oral de estradiol valerato 1 mg/ dienogest 2 mg sólo se han observado cambios graduales en los niveles de estradiol en sangre en el intervalo de administración de 24 horas.

El estradiol se une de manera no específica a la albúmina sérica y de manera específica a la SHBG. Sólo alrededor del 1-2% del estradiol circulante está presente como esteroide libre, 40-45% se une a la SHBG. El volumen aparente de distribución de estradiol después de la administración intravenosa única es de aproximadamente 1 l / kg.

Biotransformación

Esto 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.

Las concentraciones máximas de estradiol de 21 pg / ml en suero se alcanzan en aproximadamente 6 horas después de la administración única de valerato de estradiol 1 mg / dienogest 2 mg.

Eliminación

La vida media aparente de estradiol es 20h. Sus metabolitos se excretan principalmente por la orina, sólo un 10% se excreta con las heces.

Condiciones en el estado estacionario:

La farmacocinética del estradiol está influida por los niveles de SHBG. Tras la administración oral diaria del medicamento, los niveles plasmáticos aumentan entorno a 2.2 veces, alcanzando el estado de equilibrio tras 4-7 días de tratamiento. Las concentraciones mínima, máxima y media del estradiol en plasma en el estado estacionario son: 21 pg/ml, 43 pg/ml y 33 pg/ml, respectivamente.

- Dienogest

Absorción

La absorción del dienogest administrado oralmente es rápida y prácticamente completa. Las concentraciones plasmáticas máximas de 49 ng/ml, se alcanzan aproximadamente 1,5 horas después de la ingestión oral de valerato de estradiol 1 mg/dienogest 2 mg. La farmacocinética de dienogest es proporcional a la dosis, dentro del rango de dosis de 1-8 mg.

Distribución

Dienogest presenta una fijación a proteínas séricas y no se fija a proteínas de transporte específicas como la SHBG y la CBG. El 10% de las concentraciones totales del medicamento en plasma está presente como esteroide libre y el 90%, está unido a la albúmina de manera no específica. El volumen aparente de distribución (Vd/F) en mujeres menopáusicas es de 51 l.

Biotransformación

Dienogest se metaboliza predominantemente mediante hidroxilación y conjugación, con formación de metabolitos endocrinológicos en su mayor parte inactivos. Estos metabolitos sufren un aclaramiento plasmático rápido, de forma que en el plasma humano no se observa ningún metabolito importante además del dienogest inalterado. La tasa de aclaramiento metabólico del suero Cl/F es de 55 ml/min.

Eliminación

La vida media de eliminación terminal de DNG es de 10.5 horas en las mujeres posmenopáusicas después de la administración de valerato de estradiol 1 mg / dienogest 2 mg. Dienogest se excreta en forma de metabolitos que se excretan en una proporción fecal- urinaria de aproximadamente 3: 1 después de la administración oral de 0,1 mg / kg. La vida media de la excreción urinaria de los metabolitos es de 14 horas. Tras la administración oral, aproximadamente el 86% de la dosis administrada se elimina dentro de 6 días, la mayor parte de esta cantidad excretada en las primeras 24 h, sobre todo por la orina.

Condiciones en el estado estacionario

La farmacocinética de dienogest no está influida por los niveles de SHBG. Continuando con la ingestión diaria, los niveles séricos de la droga aumenta aproximadamente 1,3 veces, alcanzando el estado de equilibrio después de 3-4 días de tratamiento. La farmacocinética de dienogest después de la administración repetida de valerato de estradiol 1 mg / dienogest 2 mg se pueden predecir a partir de la farmacocinética de dosis única. Las concentraciones mínimas, máximas y medias de DNG en plasma, en estado estacionario son de 9 ng / ml, 60 ng / ml y 25 ng / ml, respectivamente.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estradiol: el perfil de toxicidad del estradiol es bien conocido. No hay datos preclínicos de relevancia para el prescriptor adicionales a los ya incluidos en otras secciones de la ficha técnica.

Dienogest: los datos preclínicos de seguridad no revelan riesgos especiales para el ser humano basándose en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis única, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, toxicidad reproductiva y potencial carcinogénico.

6 . Datos farmacéuticos

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Almidón de maíz pregelatinizado

Povidona K30

Estearato magnésico

Cubierta:

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol/PEG 3350
Talco
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el embalaje original y protegido de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC/aluminio.

Los tamaños de envase disponibles son: 1x28, 3x28 y 6x28 comprimidos recubiertos.

Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay requisitos especiales.

Cualquier material del producto o residuos del medicamento que no se haya utilizado debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

7. Titular de la autorización de comercialización

Laboratorios Effik, S.A.
C/ San Rafael, 3
28108 Alcobendas (Madrid).España

8. Número(s) de autorización de comercialización

9. Fecha de la primera autorización/ renovación de la autorización

Abril 2015

10. Fecha de la revisión del texto