

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Estradiol/Dienogest KADE 1 mg/2 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1,0 mg de estradiol valerato (correspondiente a 0,76 mg de estradiol) y 2,0 mg de dienogest.

Excipiente con efecto conocido: 65,36 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido rojo, redondo, de 6 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapia hormonal sustitutiva (THS) para los síntomas de déficit de estrógenos en mujeres postmenopáusicas desde hace más de 1 año.

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 Estradiol/Dienogest KADE

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.

Este producto es un medicamento para THS combinada continua. Se toma un comprimido una vez al día. Se recibe el estrógeno y el progestágeno cada día sin interrupción.

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).

Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse enteros, con algo de líquido. 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.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Estradiol/Dienogest KADE no está indicado para uso en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos que sugieran una necesidad de ajuste de la posología en pacientes de edad avanzada. En mujeres de 65 años o más, ver sección 4.4.

Pacientes con insuficiencia hepática

Estradiol/Dienogest KADE no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática. Estradiol/Dienogest KADE está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

Estradiol/Dienogest KADE no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren una necesidad de ajuste de la posología en esta población de pacientes.

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).
- Trastornos trombofílicos conocidos (por ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver sección 4.4).
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej., angina, infarto de miocardio).
- Patología hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no se normalicen.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Porfiria.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo debe 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 en las mamas han de notificar a su médico o enfermera (ver más adelante “Cáncer de mama”). Se realizarán las pruebas pertinentes, incluidas técnicas de imagen apropiadas, p. ej. 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 están presentes, se han producido previamente y/o han empeorado durante un embarazo o un tratamiento hormonal previo, cualquiera de los trastornos que se indican a continuación. Debe tenerse en cuenta que estos trastornos pueden repetirse o agravarse durante el tratamiento con Estradiol/Dienogest KADE, 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

- 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 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, la cirugía mayor o la inmovilización prolongada, la obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), el embarazo/periodo post-parto, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el cáncer. No existe consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

Como en todos los pacientes postoperatorios, se deben considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV después de 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.

Terapia con 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 Estradiol/Dienogest KADE.
- 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 radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (por radioinmunoensayo). 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 libres o biológicamente activas no se alteran. Pueden aumentar otras proteínas del plasma (angiotensinógeno/sustrato de 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.
- Los estrógenos pueden afectar o exacerbar los síntomas del angioedema, en particular en mujeres con angioedema hereditario.
- Este medicamento contiene lactosa monohidrato. 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 Estradiol/Dienogest KADE

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

El metabolismo de los estrógenos y progestágenos 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, rifabutina, nevirapina, efavirenz), y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina y topiramato.

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 progestágenos.

Clínicamente, el aumento del metabolismo de estrógenos y progestágenos 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 dienogest o de ambos.

Otras formas de interacción

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 de laboratorio. Para más información ver la sección 4.4.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Estradiol/Dienogest KADE no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo mientras se está tomando Estradiol/Dienogest KADE, 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 pudiera 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

Estradiol/Dienogest KADE no está indicado durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las frecuencias a las reacciones adversas de Estradiol/Dienogest KADE. 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 el tratamiento con Estradiol/Dienogest KADE.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	-	Aumento de peso
Trastornos psiquiátricos	-	Depresión Anorexia nerviosa Agresividad Insomnio Somnolencia Nerviosismo Anorgasmia Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña Mareo Parestesia Hiperkinesia
Trastornos vasculares	-	Trombosis venosa Dolor en las piernas Tromboflebitis Hipertensión Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal Diarrea Vómitos Estreñimiento Meteorismo Sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares	-	Dolor biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	-	Psoriasis Acné Prurito Incremento de la sudoración Sequedad de piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Mialgias Calambres en las piernas

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sangrado uterino/vaginal incluyendo manchado (irregularidades en el sangrado que generalmente desaparecen con la continuación del tratamiento) Dolor de mamas Sofocos	Trastornos del endometrio Candidiasis vaginal Dismenorrea Prurito genital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, Edema / Edema generalizado / Edema facial

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 del tiempo de utilización (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/m²)

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 tras 5 años
THS con estrógenos solo			
50	-13,3	1,2	2,7
Estrógenos-progestágenos combinados			
50	13,3	1,6	8,0
<p>* 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.</p>			

Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 10 años de uso en mujeres con un IMC de 27 (kg/m²)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un período de 10 años (50-59 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman THS tras 10 años
THS con estrógenos solo			
50	26,6	1,3	7,1
Estrógenos-progestágenos combinados			
50	26,6	1,8	20,8

** Tomado de las tasas de incidencia iniciales 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.*

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

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres del grupo placebo en 5 años	Relación del riesgo y IC 95 %	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años (IC 95 %)
EEC estrógenos solos			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
EEC+MPA estrógeno + progestágeno ‡			
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 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 del tiempo de utilización del estrógeno solo y de la dosis, 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)).

Riesgo de cáncer de ovario

El uso de THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente superior de aparición de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario en mujeres en tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43; IC del 95 % 1,31 - 1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 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 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 utilización

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres del grupo placebo en 5 años	Relación del riesgo y IC 95 %	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años
Estrógenos solos orales *			
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.

Estudios WHI combinados – riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* en 5 años de utilización

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

* No se diferenció entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico

Angioedema

Los estrógenos pueden afectar o exacerbar los síntomas del angioedema, en particular en mujeres con angioedema hereditario.

Se han descrito otras reacciones adversas en relación con tratamientos con estrógeno/progestágeno:

- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Probable demencia en mayores de 65 años (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: 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: G03FA15

Estradiol valerato

El principio 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

El principio activo es un derivado de la nortestosterona, con una afinidad *in vitro* por el receptor de 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

- 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. Tras 6 horas de una administración única de Estradiol/Dienogest KADE se alcanza una concentración sérica máxima de estradiol de 21 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). Solo 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.

Condiciones en el estado estacionario

Después de la ingestión diaria, los niveles séricos del fármaco aumentan alrededor de 2,2 veces, alcanzando el estado estacionario después de 4-7 días de tratamiento.

Las concentraciones séricas de estradiol mínimas (valle), máximas y medias en estado estacionario son: 21 pg/ml, 43 pg/ml y 33 pg/ml, respectivamente. La farmacocinética del estradiol está influida 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 Estradiol/Dienogest KADE 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 y el 90 % se encuentra unido de forma no específica 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 y 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 terminal de DNG es de 10,5 horas en mujeres postmenopáusicas después de la administración de Estradiol/Dienogest KADE. Dienogest se excreta en forma de metabolitos que se excretan en una proporción urinaria-fecal de aproximadamente 3:1 después de la administración oral de 0,1 mg/kg.

La semivida de excreción de metabolitos por la orina 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 se excreta en las primeras 24 h, principalmente por la orina.

Condiciones en el 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 Estradiol/Dienogest KADE puede predecirse a partir de la farmacocinética de una única dosis. Las concentraciones séricas mínimas, máximas y medias de DNG en estado estacionario son 9 ng/ml, 60 ng/ml y 25 ng/ml, respectivamente. La farmacocinética de dienogest no está influida por los niveles de SHBG.

No se dispone de información farmacocinética sobre Estradiol/Dienogest KADE 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 de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Óxido de hierro
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Almidón de maíz
Povidona
Sílice coloidal anhidra

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase blíster de PVC/PVDC transparente/aluminio (envase calendario)
Tamaños de envase: 28, 3 × 28 ó 6 × 28 comprimidos.

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

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH
Rigistrasse 2
12277 Berlín
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82572

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

Marzo 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2020