FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Femoston 0,5 mg/2,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene hemihidrato de estradiol equivalente a 0,5 mg de estradiol y 2,5 mg de didrogesterona.
Excipiente con efecto conocido: lactosa monohidrato 117,4 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Redondo, biconvexo, marcado con 379 en un lado (7 mm).
Comprimidos amarillos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapia hormonal sustitutiva (THS) para síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas habiendo transcurrido al menos 12 meses después de la última menstruación.

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

4.2. Posología y forma de administración

Femoston 0,5 mg/2,5 mg es una THS continua combinada para uso oral.

El estrógeno y el progestágeno se administran cada día sin interrupción.

La dosificación es de un comprimido al día durante un ciclo de 28 días.

Femoston 0,5 mg/2,5 mg se debe tomar continuamente sin descanso entre los envases.

Para la iniciación y la continuación del tratamiento de síntomas postmenopáusicos, se debe utilizar la menor dosis efectiva para la duración de tratamiento más corta (consulte también la sección 4.4).

El tratamiento continuo combinado se puede iniciar con Femoston 0,5 mg/2,5 mg en función del tiempo transcurrido desde la menopausia y la gravedad de los síntomas. Las mujeres que experimenten una menopausia natural deben comenzar el tratamiento con Femoston 0,5 mg/2,5 mg después de 12 meses como mínimo tras su último sangrado menstrual natural. En caso de menopausia inducida quirúrgicamente, el tratamiento puede empezar inmediatamente.

En función de la respuesta clínica, posteriormente se puede ajustar la dosificación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las pacientes que cambien de un preparado continuo secuencial o cíclico deben completar el ciclo de 28 días y luego cambiar a Femoston 0,5 mg/2,5 mg.
Las pacientes que cambien de otro preparado continuo combinado pueden iniciar la terapia en cualquier momento.

Si se olvida tomar una dosis, se debe tomar lo antes posible. Si han pasado más de 12 horas, se debe continuar el tratamiento con el siguiente comprimido sin tomar el que se ha olvidado. Puede aumentar la probabilidad de metrorragia intermenstrual o manchado.

Femoston 0,5 mg/2,5 mg se puede tomar independientemente de la ingesta de alimentos.

Población pediátrica:
El uso de Femoston 0,5 mg/2,5 mg en la población pediátrica no es relevante.

4.3. Contraindicaciones

- Cáncer de mama confirmado, pasado o presunto
- Tumores malignos dependientes de estrógenos confirmados o presuntos (p. ej., cáncer endometrial)
- Sangrado genital no diagnosticado
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Tromboembolismo venoso anterior o actual (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Trastornos trombofílicos confirmados (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, consulte la sección 4.4)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej., angina de pecho, infarto de miocardio)
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática, siempre que las pruebas de función hepática no hayan recuperado los valores normales
- Porfiria
- Hipersensibilidad confirmada a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Meningioma o antecedentes de meningioma.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, solo se debe iniciar la THS ante síntomas que afecten de manera adversa a la calidad de vida. En todos los casos, se debe realizar una valoración cuidadosa de los riesgos y los beneficios al menos una vez al año y la THS solo se debe continuar mientras los beneficios sean mayores que los riesgos.

Las evidencias relacionadas con los riesgos asociados a la THS en el tratamiento de la menopausia prematura son limitadas. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en las mujeres más jóvenes, el equilibrio beneficio-riesgo para ellas podría ser más favorable que en el caso de mujeres mayores.

Reconocimiento médico y seguimiento
Antes de iniciar o reiniciar una THS se debe realizar un historial médico completo personal y familiar. El reconocimiento físico (incluido pélvico y de mama) debe llevarse a cabo teniendo en cuenta la terapia que se va a emprender y las contraindicaciones y advertencias de uso. Durante el tratamiento se recomienda realizar revisiones periódicas con una frecuencia y unas características adaptadas a cada paciente. Se debe informar a la paciente que tiene que notificar a su doctor o enfermera los cambios que detecte en sus mamas (consulte ‘Cáncer de mama’ a continuación). Las exploraciones, incluidas las técnicas adecuadas de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

diagnóstico por imagen (p. ej., mamografía), se deben realizar de acuerdo con las prácticas de diagnóstico aceptadas actualmente, modificadas según las necesidades clínicas de la paciente.

Patologías que se deben supervisar

La paciente debe controlarse con más atención si presenta cualquiera de las siguientes patologías, o si se han agravado durante el embarazo o un tratamiento hormonal anterior. Se debe tener en cuenta que esas patologías pueden repetirse o agravarse durante el tratamiento con este medicamento, en particular:

- Leiomioma (fibroides uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo de trastornos tromboembólicos (consulte a continuación)
- Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos, p. ej., herencia de 1er grado de cáncer de mama
- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (p. ej., adenoma de hígado)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (consulte a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

Meningioma

Se ha notificado el desarrollo de meningiomas (únicos y múltiples) en asociación con el uso de estradiol/didrogesterona. Debe hacerse un seguimiento de las pacientes en busca de signos y síntomas de meningioma conforme a la práctica clínica. Si se diagnostica un meningioma a una paciente, debe detenerse cualquier tratamiento que contenga estradiol/didrogesterona (consulte la sección 4.3). Se ha observado una reducción del tumor tras suspender la administración del tratamiento.

Motivos para la retirada inmediata de la terapia

La terapia se debe interrumpir en caso de descubrimiento de una contraindicación y en las situaciones siguientes:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento importante de la tensión arterial
- Nueva aparición de cefaleas de tipo migraña
- Embarazo

Hiperplasia endometrial y carcinoma

- Las mujeres con el útero intacto tienen mayor riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma cuando se les administran únicamente estrógenos durante periodos prolongados. El aumento notificado de riesgo de cáncer endometrial entre las pacientes que toman solo estrógenos es de 2 a 12 veces mayor en comparación con quienes no los toman, en función de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos (consulte la sección 4.8). Tras interrumpir el tratamiento, el riesgo puede permanecer elevado durante 10 años como mínimo.
- El hecho de añadir un progestágeno cíclicamente al menos 12 días al mes o en ciclos de 28 días o la terapia continua combinada de estrógenos-progestágeno en mujeres no sometidas a histerectomía puede prevenir el exceso de riesgo asociado con la THS solo con estrógenos.
- Durante los primeros meses de tratamiento se puede producir sangrado intermenstrual y manchado. Si se produjese sangrado intermenstrual o manchado después de algún tiempo en terapia, o continuase después de interrumpirse el tratamiento, se debería investigar el motivo, lo que puede

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

incluir la realización de una biopsia endometrial para descartar una enfermedad neoplásica endometrial.

Cáncer de mama

Las evidencias globales muestran un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos-progestágeno combinados o en la THS solo con estrógenos, lo que depende de la duración de la toma de la THS.

Terapia combinada de estrógenos-progestágeno:

- El ensayo aleatorizado controlado con placebo, el estudio Women's Health Initiative (WHI), y un metaanálisis de estudios epidemiológicos concuerdan en la conclusión de que el aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos-progestágeno combinados en la THS se hace patente después de aproximadamente 3 (1-4) años después (consulte la sección 4.8).

Terapia solo con estrógenos:

- El ensayo WHI no descubrió ningún aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres sometidas a histerectomía que siguen la THS solo con estrógenos. Los estudios de observación han notificado mayormente un pequeño aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama que es notablemente menor que el encontrado en mujeres que toman combinaciones de estrógenos-progestágeno (consulte la sección 4.8).

Los resultados de un metaanálisis a gran escala mostraron que tras interrumpir 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 de estrógenos-progestágeno, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede afectar de manera adversa a la detección radiológica del cáncer de mama.

Cáncer ovárico

El cáncer ovárico es mucho menos frecuente que el cáncer de mama. La evidencia epidemiológica de un metaanálisis grande sugiere un ligero aumento del riesgo en mujeres que toman THS solo con estrógenos o con estrógenos-progestágeno combinados, que se hace patente al cabo de 5 años de uso y disminuye con el tiempo tras interrumpir el tratamiento. Otros estudios, entre los que se encuentra el ensayo WHI, sugieren que el empleo de THS combinadas puede estar asociado con un riesgo similar o ligeramente menor (consulte la sección 4.8).

Tromboembolismo venoso

- La THS se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar un tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La incidencia de un evento de estas características es más probable en el primer año de la THS que después (consulte la sección 4.8).

- Las pacientes con estados trombofílicos confirmados tienen un mayor riesgo de TEV y la THS puede contribuir a ese riesgo. Por consiguiente, la THS está contraindicada en esas pacientes (consulte la sección 4.3).

  Los factores de riesgo de TEV reconocidos generalmente incluyen: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC >30 kg/m²), periodo de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

embarazo/postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No hay consenso sobre el papel que desempeñan las venas varicosas en el TEV.
Como sucede con todos los pacientes de postoperatorio, se tienen que valorar las medidas profilácticas necesarias para prevenir un TEV tras la cirugía. Si a la cirugía electiva le sigue una inmovilización prolongada, se recomienda interrumpir temporalmente la THS de 4 a 6 semanas antes. El tratamiento no se debe reiniciar hasta que la paciente haya recuperado totalmente su movilidad.

- En mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero que tengan un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis de joven, se pueden realizar pruebas de diagnóstico tras informar detalladamente sobre sus limitaciones (mediante las pruebas solo se detecta una proporción de los defectos trombofílicos).
La THS está contraindicada si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en miembros de la familia o si el defecto es 'grave' (p. ej., deficiencias de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos).

- Para las mujeres que ya sigan un tratamiento con anticoagulantes hay que considerar detenidamente el beneficio-riesgo del empleo de la THS.

- Si se desarrolla un TEV después de iniciar la terapia, se debe interrumpir el uso del fármaco. A las pacientes se les debe indicar que se pongan en contacto con sus médicos inmediatamente cuando detecten un posible síntoma tromboembólico (p. ej., hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad de las arterias coronarias (EAC)
A partir de los ensayos aleatorizados y controlados no hay evidencia de protección contra infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron una THS con estrógenos-progestágeno combinados o solo con estrógenos.

Terapia combinada de estrógenos-progestágeno:

El riesgo relativo de EAC durante el uso de una THS de estrógenos-progestágeno combinados aumenta ligeramente. Como el valor basal del riesgo absoluto de EAC depende mucho de la edad, el número de casos adicionales de EAC debido al empleo de estrógenos-progestágeno es muy bajo en mujeres sanas próximas a la menopausia, pero aumentará en edades más avanzadas.

Solo con estrógenos:

Los datos aleatorizados y controlados no han demostrado un aumento del riesgo de EAC en mujeres que han sufrido una histerectomía y que siguen una terapia solo con estrógenos.

Ictus isquémico
La terapia con estrógenos-progestágeno combinados y solo con estrógenos se ha asociado con un aumento de 1,5 veces el riesgo de ictus isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el valor basal del riesgo de ictus depende mucho de la edad, el riesgo global de ictus en mujeres que siguen una THS aumentará con la edad (consulte la sección 4.8).

Elevaciones ALT
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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 estos 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 patologías

- Los estrógenos pueden causar retención de líquidos y, por lo tanto, las pacientes con disfunción cardíaca o renal deben ser observadas con mayor atención.
- Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente necesitan un seguimiento riguroso durante la terapia de sustitución de estrógenos u hormonas, ya que se han notificado casos poco frecuentes de aumentos grandes de triglicéridos en plasma que han dado lugar a pancreatitis debido a la terapia con estrógenos en esta patología.
- Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.
- Los estrógenos aumentan la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG), que produce el aumento de la hormona tiroidea total circulante, medida como yodo unido a proteínas (PBI), niveles de T4 (mediante columna de afinidad o radio-inmunoanálisis) o niveles de T3 (mediante radio-inmunoanálisis). La captación de resina T3 disminuye, lo que refleja la TBG elevada. Las concentraciones de T4 libre y T3 libre no se ven alteradas. Los valores de otras proteínas transportadoras se pueden elevar en suero, p. ej., la globulina de unión a corticoides (CBG), la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG) dan lugar al aumento de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormonas activas biológicas o libres no se modifican. Pueden aumentar otras proteínas plasmáticas (angiotensinógeno/sustrato de la renina, alpha-1-antitripsina, ceruloplasmina).
- La THS no mejora la función cognitiva. Hay algunas evidencias del aumento del riesgo de demencia probable en mujeres que empiezan a recibir THS continua combinada o solo de estrógenos después de los 65 años.
- Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este tratamiento de combinación de estrógenos-progestágeno no es un anticonceptivo.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La eficacia de los estrógenos y progestágenos se podría ver afectada

- El metabolismo de estrógenos y progestágenos puede aumentar por el uso concomitante de sustancias que se sabe que inducen enzimas que metabolizan fármacos, específicamente enzimas P450, como anticonvulsivos (p. ej., fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) y antiinfecciosos (p. ej., rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).
- Ritonavir y nelfinavir, aunque son conocidos como potentes inhibidores, por el contrario exhiben propiedades inductoras cuando se usan de forma concomitante con hormonas esteroides.
- Los medicamentos a base de plantas que contienen hierba de San Juan (Hypericum perforatum) pueden inducir el metabolismo de estrógenos y progestágenos.
- Clínicamente, el aumento del metabolismo de estrógenos y progestágenos puede producir una reducción del efecto y cambios del perfil de sangrado uterino.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Interacciones farmacodinámicas
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).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Este medicamento no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante la medicación con estradiol/didrogesterona, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

No existen datos adecuados sobre el uso de estradiol/didrogesterona en mujeres embarazadas. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos hasta la fecha relativos a la exposición fetal involuntaria a combinaciones de estrógenos y progestágenos no indican ningún efecto teratogénico ni fetotóxico.

Lactancia
Este medicamento no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad
Este medicamento no está indicado durante la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas farmacológicas notificadas más frecuentemente en pacientes tratados con estradiol/didrogesterona en ensayos clínicos fueron cefalea, dolor abdominal, dolor y sensibilidad de la mama y dolor de espalda.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las siguientes reacciones adversas se han observado con las frecuencias indicadas a continuación durante los ensayos clínicos (n=4929). *A las reacciones adversas de notificación espontánea no observadas en los ensayos clínicos se les ha atribuido la frecuencia "Rara":

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000
Infecciones e infestaciones		Candidiasis vaginal	Síndrome de pseudocistitis	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas			Aumento del tamaño del leiomioma	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Anemia hemolítica*
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos psiquiátricos		Depresión, nerviosismo	Influencia sobre la libido	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Jaqueca, mareos		Meningioma*
Trastornos oculares				Aumento de la curvatura corneal*, intolerancia a las lentes de contacto*
Trastornos cardíacos				Infarto de miocardio
Trastornos vasculares			Tromboembolismo venoso, hipertensión, enfermedad vascular periférica, vena varicosa	Ictus*
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Náuseas, vómitos, distensión abdominal (incluyendo flatulencia)	Dispepsia	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000
Trastornos hepatobiliares			Función hepática anormal ocasionalmente con ictericia, astenia o malestar, y dolor abdominal, trastornos de la vesícula biliar	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Reacciones cutáneas alérgicas (p. ej., exantema, urticaria, prurito)		Angioedema, púrpura vascular, eritema nudoso*, cloasma o melasma, que pueden persistir al interrumpir el tratamiento con el fármaco*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda			Calambres en las piernas*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor y sensibilidad de la mama	Trastornos menstruales (que incluyen manchado postmenopáusico, metrorragia, menorragia, oligomenorrea y amenorrea, menstruación irregular, dismenorrea), dolor pélvico, secreción de cérvix	Aumento de las mamas, síndrome premenstrual	
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración		Patologías asténicas (astenia, fatiga, malestar), edema periférico		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Pérdida de peso	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Riesgo de cáncer de mama

- Se notificado un aumento de hasta 2 veces el riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado en mujeres que han tomado la terapia combinada de estrógenos-progestágeno durante más de 5 años.
- El aumento del riesgo en pacientes que toman terapia solo con estrógenos es menor que el detectado en pacientes con combinaciones de estrógenos-progestágeno.
- El nivel de riesgo depende de la duración de la administración (consulte la 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 (MWS).

El mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos – Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de tratamiento en mujeres con un IMC de 27 (kg/m2)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 pacientes que nunca han tomado THS durante un periodo de 5 años (50-54años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1000 pacientes que toman THS después de 5 años
		THS con solo estrógenos	
50	13,3	1,2	2,7
		Combinado estrógenos-progestágeno	
50	13,3	1,6	8,0

* Tomados de los valores basales de la tasa de incidencia en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m2)

Nota: Como la incidencia subyacente del cáncer de mama difiere de un país de la UE a otro, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.

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

Edad al comienzo de la THS (años)	**Incidencia por cada 1.000 mujeres que nunca hayan usado THS en un período de 10 años (50-59 años) ***	**Riesgo relativo**	**Casos adicionales por cada 1000 mujeres que toman THS tras 10 años**
THS con estrógenos solo			
50	26,6	1,3	7,1
Estrógenos-progestágenos combinados			
50	26,6	1,8	20,8

***Tomado de las tasas de incidencia iniciales de Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m2)**

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

Estudios WHI en EE. UU. – Riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de tratamiento

Grupo de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Índice de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por cada 1000 pacientes que toman THS durante 5 años (IC del 95 %)
		CEE con solo estrógenos	
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	−4 (−6–0)[b]

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Grupo de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Índice de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por cada 1000 pacientes que toman THS durante 5 años (IC del 95 %)
		CEE+MPA con estrógenos y progestágeno[‡]	
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

[b] Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostraron un aumento en el riesgo de cáncer de mama
[‡] Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían tomado THS antes del estudio, no hubo un aumento aparente del riesgo durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años el riesgo fue mayor que en las pacientes que nunca lo habían tomado.

Riesgo de cáncer endometrial

Mujeres postmenopáusicas con útero:
El riesgo de cáncer endometrial es de aproximadamente 5 de cada 1.000 mujeres con útero que no estén tomando THS.

En mujeres con útero no se recomienda la administración de THS solo con estrógenos porque aumenta el riesgo de cáncer endometrial (consulte la sección 4.4).
En función de la duración de la administración de solo estrógenos y de la dosis, el aumento del riesgo de cáncer endometrial en los estudios epidemiológicos varía entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados en cada 1000 mujeres de entre 50 y 65 años.

Añadir un progestágeno a la terapia solo con estrógenos durante un mínimo de 12 días por ciclo puede prevenir este aumento del riesgo. En el estudio realizado en un millón de mujeres, la administración de THS combinada (secuencial o continua) durante cinco años no aumentó el riesgo de cáncer endometrial (RR de 1,0 [0,8–1,2]).

Cáncer ovárico
La administración de THS solo con estrógenos o combinada de estrógenos-progestágeno se ha asociado con un aumento ligero del riesgo de tener cáncer ovárico diagnosticado (consulte la sección 4.4). Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos notificó un aumento del riesgo de cáncer ovárico en mujeres que toman actualmente THS en comparación con mujeres que nunca la han tomado (RR 1,43, IC del 95 % 1,31–1,56). Para mujeres de 50 a 54 años que han estado 5 años tomando THS, esto produce aproximadamente 1 caso adicional por cada 2000 pacientes que lo toman. En mujeres de 50 a 54 años que no están tomando THS, aproximadamente a 2 mujeres de cada 2000 se les diagnosticará cáncer ovárico en un periodo de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso
La THS se asocia con un riesgo relativo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar un tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La incidencia de un evento de estas características es más probable en el primer año de la THS (consulte la sección 4.4). Se presentan los resultados de los estudios WHI:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estudios WHI – Riesgo adicional de TEV durante 5 años de tratamiento

Grupo de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Índice de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por cada 1000 pacientes que toman THS
Solo estrógenos orales[c]			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (−3–10)
Estrógenos-progestágeno orales combinados			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

[c] Estudio en mujeres sin útero

Riesgo de enfermedad arterial coronaria

El riesgo de enfermedad arterial coronaria aumenta ligeramente en pacientes de más de 60 años que toman THS de estrógeno-progestágeno combinados (consulte la sección 4.4).

Riesgo de ictus isquémico

La terapia con estrógenos+progestágeno y solo con estrógenos se ha asociado con un aumento de 1,5 veces el riesgo relativo de ictus isquémico. El riesgo de ictus hemorrágico no aumenta por tomar THS.

Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración de la administración, pero aunque el valor basal del riesgo depende mucho de la edad, el riesgo global de ictus en mujeres que toman THS aumentará con la edad (consulte la sección 4.4).

Estudios WHI combinados – Riesgo adicional de ictus isquémico[d] durante 5 años de tratamiento

Grupo de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Índice de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por cada 1000 pacientes que toman THS durante 5 años
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

[d] No se ha diferenciado entre ictus isquémico y hemorrágico.

Otras reacciones adversas notificadas en asociación con el tratamiento con estrógenos/progestágeno

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:
Neoplasias dependientes de estrógenos tanto benignas como malignas, p. ej., cáncer endometrial, cáncer ovárico. Aumento del tamaño del meningioma.

Trastornos del sistema inmunológico:
Lupus eritematoso sistémico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Hipertrigliceridemia

Trastornos del sistema nervioso:
Probable demencia, corea, exacerbación de la epilepsia

Trastornos vasculares:
Tromboembolismo arterial

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos gastrointestinales:
Pancreatitis (en mujeres con hipertrigliceridemia preexistente)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Eritema multiforme

Trastornos renales y urinarios:
Incontinencia urinaria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Enfermedad fibroquística de mama, erosión de cérvix

Trastornos congénitos, familiares y genéticos:
Porfiria agravada

Estudios:
Hormonas tiroideas totales aumentadas

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las 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

Tanto el estradiol como la didrogesterona son sustancias con una baja toxicidad. En caso de sobredosis pueden producirse síntomas como náuseas, vómitos, dolor mamario a la palpación, mareos, dolor abdominal, somnolencia/fatiga y hemorragia por supresión. Es improbable que se necesite un tratamiento específico o sintomático.
La información anterior también es aplicable a la sobredosis en niños.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sistema genitourinario y hormonas sexuales, progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas.
Código ATC: G03FA14.

Estradiol
El ingrediente activo, el 17β-estradiol sintético, es química y biológicamente idéntico al estradiol humano endógeno. Sustituye la pérdida de la producción de estrógenos en mujeres menopáusicas y alivia los síntomas de la menopausia.

Didrogesterona
La didrogesterona es un progestágeno oralmente activo que tiene una actividad comparable a la progesterona de administración parenteral.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Como los estrógenos fomentan el crecimiento del endometrio, los estrógenos sin oposición aumentan el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer. Al añadir un progestágeno se reduce enormemente el riesgo inducido por los estrógenos de hiperplasia endometrial en mujeres que no se han sometido a una histerectomía.

Información del ensayo clínico

- Alivio de los síntomas de deficiencia de estrógenos y patrones de sangrado.
- El alivio de los síntomas menopáusicos se logró durante las primeras semanas del tratamiento.

Con estradiol/didrogesterona la reducción de los sofocos moderados a intensos fue estadísticamente significativa frente al placebo a partir de la semana 4 en adelante. El número de sofocos moderados a intensos descendió hasta el final del periodo del tratamiento en la semana 13.
En dos estudios se percibió amenorrea (sin sangrado ni manchado) en el 91 % y el 88 % de las mujeres respectivamente durante los meses 10–12 de tratamiento. El sangrado irregular o el manchado se produjo en el 10 % y el 21 % de las mujeres durante los 3 primeros meses de tratamiento y en el 9 % y el 12 % durante los meses 10–12 de tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Estradiol

- Absorción:

La absorción del estradiol depende del tamaño de la partícula: el estradiol micronizado se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal.

En la tabla siguiente se proporcionan los parámetros farmacocinéticos medios en estado estacionario del estradiol (E2), la estrona (E1) y el sulfato de estrona (E1S) para cada dosis de estradiol micronizado. Los datos se presentan como media (SD).

ESTRADIOL 0,5 MG				
Parámetros	E2	E1	Parámetros	E1S
$C_{máx}$ (pg/ml)	34,8 (30,4)	182 (110)	$C_{máx}$ (ng/ml)	6,98 (3,32)
$C_{mín}$ (pg/ml)	–	–	–	–
C_{med} (pg/ml)	21,5 (16,0)	–	–	–
$AUC_{0-\tau}$ (pg.h/ml)	516 (383)	2.959 (2135)	$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/ml)	82,0 (42,6)

- Distribución:

Los estrógenos se pueden encontrar libres o unidos. Aproximadamente un 98 – 99 % de la dosis de estradiol se une a proteínas plasmáticas, de las cuales aproximadamente un 30 – 52 % a la albumina y aproximadamente un 46 – 69 % a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG).

- Biotransformación:

Después de la administración oral, el estradiol se metaboliza extensamente. Los metabolitos principales conjugado y no conjugado son la estrona y el sulfato de estrona. Esos metabolitos pueden contribuir a la actividad del estrógeno, bien directamente o tras la conversión a estradiol. El sulfato de estrona puede someterse a la circulación enterohepática.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Eliminación:

En la orina, los compuestos principales son los glucurónidos de estrona y estradiol. La semivida de eliminación es de entre 10 y 16 h.
Los estrógenos se secretan en la leche de las madres lactantes.

- Dependencias de dosis y tiempo:

Tras la administración oral diaria de Estradiol/Didrogesterona, las concentraciones de estradiol alcanzaron un estado estacionario después de aproximadamente cinco días.
Por lo general, las concentraciones de estado estacionario parecieron alcanzarse entre los 8 y 11 días de dosificación.

Didrogesterona

- Absorción:

Tras la administración oral, la didrogesterona se absorbe rápidamente con un $T_{máx}$ de entre 0,5 y 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de la didrogesterona (dosis oral de 20 mg frente a la infusión intravenosa de 7,8 mg) es del 28 %.

En la tabla siguiente se proporcionan los parámetros farmacocinéticos medios en estado estacionario de la didrogesterona (D) y la dihidrodidrogesterona (DHD). Los datos se presentan como media (SD).

DIDROGESTERONA 2,5 MG		
Parámetros	D	DHD
$C_{máx}$ (ng/ml)	0,759 (0,313)	18,9 (7,22)
$C_{mín}$ (ng/ml)	0,0309 (0,0209)	–
C_{med} (ng/ml)	0,117 (0,0455)	–
$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/ml)	2,81 (1,09)	90,4 (44,1)

- Distribución:

Tras la administración intravenosa de didrogesterona el volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente de 1.400 l. La didrogesterona y la DHD se unen en más del 90 % a proteínas plasmáticas.

- Biotransformación:

Tras la administración oral, la didrogesterona se metaboliza rápidamente en DHD. Los niveles del principal metabolito activo 20-α-dihidrodidrogesterona (DHD) llegan al máximo aproximadamente 1,5 horas tras administrar la dosis. Los niveles plasmáticos de DHD son notablemente mayores en comparación con el fármaco original. Las relaciones de AUC y $C_{máx}$ de DHD a didrogesterona están en el orden de 40 y 25, respectivamente. Las semividas terminales medias de didrogesterona y DHD varían de 5 a 7 y de 14 a 17 horas, respectivamente. Una característica común de todos los metabolitos caracterizados es la retención de la configuración de 4,6 dieno-3-ona del compuesto original y la ausencia de 17α-hidroxilación. Esto explica la ausencia de efectos estrogénicos y androgénicos de la didrogesterona.

- Eliminación:

Tras la administración oral de la didrogesterona marcada, una media del 63 % de la dosis se excreta en la orina. El aclaramiento plasmático total es de 6,4 l/min. Al cabo de 72 horas la excreción es completa. La DHD está presente en la orina fundamentalmente en forma del conjugado ácido glucurónico.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Dependencias de dosis y tiempo:

La farmacocinética de dosis individuales y múltiples es lineal en el intervalo de dosis oral de 2,5 a 10 mg. La comparación de la farmacocinética de dosis individuales y múltiples demuestra que la farmacocinética de la didrogesterona y la DHD no se modifica como resultado de una dosificación repetida. El estado estacionario se alcanzó a los 3 días de tratamiento.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hay datos preclínicos sobre seguridad relevantes para el prescriptor en la población diana que sean adicionales a los ya incluidos en otras secciones del Resumen de las Características de Producto (SmPC).

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio acuático. Los medicamentos no utilizados no deben desecharse en las aguas residuales ni en los residuos domésticos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local o devueltos a la farmacia.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:
Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Almidón de maíz
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento con película:
Macrogol
Alcohol polivinílico
Talco
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro amarillo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres con calendario de 28, 84 (3 × 28) o 280 (10 × 28) comprimidos en blísteres de PVC/aluminio en una caja de cartón impreso.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento posee un riesgo para el medio ambiente acuático. Los medicamentos no utilizados no deben desecharse en las aguas residuales ni en los residuos domésticos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local o devueltos a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83.801

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

Abril 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) https://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios