

**Modificaciones de la información de los medicamentos autorizados por
procedimiento nacional que contienen:**

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)¹ (SEÑAL)

**¹ Clorotrianiseno; estrógenos conjugados; estrógenos conjugados, bazedoxifeno; dienestrol;
dietilestilbestrol; estradiol; estradiol, noretisterona; estriol; estrona; etinilestradiol; metalenestrilo;
moxestrol; promestrieno; tibolona**

Fecha de publicación: 26/06/2020*

Actualizado a 08/10/2020

Tipo de variación:

- **Procedimiento nacional/reconocimiento mutuo/descentralizado.-**
 - PSUSA: C.I.3.a (IAin)
 - **SEÑAL: C.I.z (IAin)**
 - PSUFU/otra información derivada de PSUSA: IB (C.I.3.z)

NOTA:

En el caso en que los textos a modificar deban adaptarse y no sean de aplicación directa, o sean medicamentos autorizados por RM/DC para los que no se hayan publicado todavía las traducciones en todos los idiomas, la variación será tipo IB (C.I.3.z-PSUSA/C.I.z-SEÑALES)
En caso de duda, para más información, consultar CMDh/132/2009/Rev.49, o futuras actualizaciones.

Fecha de implementación*: 28 /10/2020

La variación deberá presentarse sobre la ficha técnica y prospecto actualmente autorizados y no podrán incluirse otras modificaciones de formato o contenido de la ficha técnica y prospecto que las indicadas a continuación.

Solo se admite adaptación a QRD en las variaciones tipo IB; en las variaciones IAin, no se admiten cambios por QRD salvo los indicados en la nota publicada por el CMDh REF: CMDh/345/2016 y sus futuras actualizaciones.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del medicamento
(texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

FICHA TÉCNICA

Enmiendas propuestas a la ficha técnica o resumen de características del producto (RCP) y el prospecto (P) para productos de THS de solo estrógenos y estrógenos-progestágenos combinados

Ficha técnica o RCP principal de los productos de THS

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cáncer de mama

En conjunto los datos ~~indican~~ **muestran** un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS con estrógenos-progestágenos combinados ~~y posiblemente también~~ **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 solo¹

- [...] La mayor parte de los estudios observacionales han notificado un ligero aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama que es sustancialmente menor que el observado en las mujeres que toman estrógenos asociados con progestágenos (ver sección 4.8).

~~El aumento del riesgo se pone de manifiesto tras unos pocos años de uso pero vuelve a los valores iniciales en unos pocos años (cinco como mucho)~~ **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.**

[...]

4.8. Reacciones adversas

Riesgo de cáncer de mama

- [...]
- ~~El~~ **Cualquier** aumento del riesgo en mujeres que reciban tratamiento con solo estrógenos es considerablemente menor que el observado en mujeres que reciban estrógenos-progestágenos combinados.
- [...]
- **Se presentan las estimaciones de los cálculos del riesgo absoluto basados en** ~~los~~ **resultados** del mayor ensayo aleatorizado y controlado con placebo (estudio WHI) y **el** mayor **metaanálisis de estudios prospectivos** epidemiológicos .

Million Women **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	Casos adicionales Incidencia por cada 1000 mujeres que no	Riesgo Relativo IC del 95-%#	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que toman THS durante después de 5 años (IC del 95-%)
-----------------------------------	--	---	--

¹ actualizado a fecha 08/10/2020

intervalo (años)	hayan usado nunca THS durante un período de 5 años (50-54 años)*		
		THS con estrógenos solo	
50-65	9-12 13,3	1,2	1-2 (0-3) 2,7
		Estrógenos-progestágenos combinados	
50-65	9-12 13,3	1,7 1,6	6 (5-7) 8,0

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

Índice de riesgo global. El índice de riesgo no es constante, sino que aumenta al aumentar la duración del uso.

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

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

Edad al comienzo de la THS (años)	Casos adicionales Incidencia por cada 1000 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	6,9-7,1
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.

Prospecto de los productos de THS

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar <nombre del medicamento>

[...]

Cáncer de mama

Los datos existentes indican **muestran** que el uso de terapia hormonal sustitutiva (THS) con estrógenos-progestágenos combinados ^{y²} ~~posiblemente también o~~ con solo estrógenos aumenta el riesgo de cáncer de mama. El riesgo adicional depende del tiempo durante el que ~~se~~ **use** la THS. El riesgo adicional se hace patente después de ~~unos pocos~~ **3 años de uso**. Sin embargo, ~~retorna a la normalidad a los pocos años (como máximo cinco) de haber suspendido el tratamiento.~~ **Tras suspender la THS, el riesgo adicional disminuirá con el tiempo, pero el riesgo puede persistir durante 10 años o más si ha usado THS durante más de 5 años.**

(Información adicional para productos que solo contienen estrógenos)

² actualizado a fecha 08/10/2020

~~En las mujeres a las que se había extirpado el útero y que utilicen una THS con solo estrógenos durante cinco años, el riesgo de cáncer de mama observado es pequeño o ninguno.~~

Comparación

En mujeres de 50 a ~~54-79~~ años de edad que no estén utilizando THS, en una media de ~~9-13~~ a 17 de cada 1000 se diagnosticará cáncer de mama en un período de 5 años.

En mujeres de 50 años que inicien una terapia hormonal sustitutiva con solo estrógenos para 5 años, habrá entre 16 y 17 casos por cada 1000 mujeres usuarias (es decir, entre 0 y 3 casos adicionales).

En mujeres de 50 a ~~79~~ años que **inicien** estén tomando una THS con estrógenos-progestágenos **durante** 5 años, habrá entre ~~21~~ ~~13 a 23~~ casos por cada 1000 mujeres usuarias (es decir, entre 4 ~~68~~ casos).

En mujeres de 50 a 59 años que no estén tomando THS, se diagnosticarán un promedio de 27 casos de cáncer de mama por cada 1000 mujeres en un periodo de 10 años.

En mujeres de 50 años que inicien una terapia hormonal sustitutiva solo con estrógenos durante más de 10 años, habrá 34 casos por cada 1000 mujeres usuarias (es decir, siete casos adicionales).

En mujeres de 50 años que inicien una THS con estrógenos- progestágenos durante 10 años, habrá 48 casos de cada 1000 usuarias (es decir, 21 casos adicionales).

Enmiendas propuestas a la ficha técnica o RCP y el prospecto de los productos de TSH que sean estrógenos aplicados por vía vaginal cuya exposición sistémica se mantenga dentro del intervalo posmenopáusico.

RCP de la THS Anexo

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cáncer de mama

Los datos epidemiológicos existentes de un metaanálisis a gran escala no indican ningún aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres sin antecedentes de cáncer de mama que tomen estrógenos aplicados por vía vaginal a dosis bajas. No se sabe si los estrógenos vaginales a dosis bajas estimulan la recidiva del cáncer de mama. En conjunto, los datos indican un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS sistémica con estrógenos-progestágenos combinados y posiblemente también con solo estrógenos, que depende de la duración de la THS.

~~El aumento del riesgo se hace patente tras unos pocos años de uso, pero vuelve al valor inicial algunos años (cinco como máximo) después de la interrupción del tratamiento.~~

4.8. Reacciones adversas

Efectos de clase asociados con la THS sistémica

Riesgo de cáncer de mama

- Se ha notificado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama hasta de 2 veces en mujeres que siguen un tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos durante más de 5 años.
- Cualquier aumento del riesgo en mujeres que reciben tratamiento solo con estrógenos es considerablemente menor que el observado en mujeres que reciben estrógenos-progestágenos combinados.
- El nivel de riesgo depende de la duración del tratamiento (ver sección 4.4).
- Se presentan a continuación los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor estudio epidemiológico (MWS).

Estudio Million Women: Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de uso

Grupo de edad (años)	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que nunca hayan utilizado THS durante un periodo de 5 años* ^{1}	Índice de riesgo e IC del 95 % [#]	Casos adicionales por cada 1000 mujeres usuarias de THS durante 5 años (IC del 95 %)
THS con estrógenos solo			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

Índice de riesgo global. El índice de riesgo no es constante, sino que aumenta al aumentar la duración del uso.

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 EE. UU.: riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento

Grupo de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el grupo placebo durante 5 años	Índice de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por cada 1000 mujeres usuarias de THS durante 5 años (IC del 95 %)
Estrógenos solo (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)* ^{2}

Prospecto de THS Anexo

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar <X>

[...]

THS y cáncer

Los siguientes riesgos se aplican a los medicamentos de **terapia hormonal sustitutiva (THS)** que circulan en la sangre. Ahora bien, <X> se utiliza para el tratamiento local en la vagina y la absorción en la sangre es muy pequeña. Es menos probable que los trastornos mencionados a continuación empeoren o reaparezcan durante el tratamiento con <X>, pero debe acudir a su médico si está preocupada.

Cáncer de mama

~~^{1} *Tomado de las tasas de incidencia iniciales de países desarrollados~~

~~^{2} *Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostraron un aumento del riesgo de cáncer de mama~~

Los datos disponibles indican que tomar ~~usar <X>~~ en THS de estrógenos-progestágenos combinados y posiblemente también de solo estrógenos ~~no~~ aumenta el riesgo de cáncer de mama **en mujeres que no hayan tenido cáncer de mama en el pasado. No se sabe si <X> puede usarse de forma segura en mujeres que hayan tenido cáncer de mama en el pasado.** El riesgo adicional depende del tiempo durante el que tome la THS. El aumento del riesgo se hace patente después de unos pocos años. Sin embargo, retorna a la normalidad a los pocos años (como máximo cinco) de haber suspendido el tratamiento.

4. Posibles efectos adversos

Las siguientes enfermedades se observan con más frecuencia en mujeres que utilizan medicamentos de THS que circulan en la sangre, en comparación con las mujeres que no utilizan THS. Estos riesgos se relacionan menos con los tratamientos administrados por vía vaginal, como <X>.

- ~~cáncer de mama;~~

Enmiendas propuestas a la ficha técnica o RCP y el prospecto de Duavive (estrógenos conjugados/bazedoxifeno)

Ficha Técnica o Resumen de las características del producto

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cáncer de mama

Los datos globales ~~sugieren~~ **muestran un** posible aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que toman terapia THS **con solo estrógenos** que está relacionado con la duración del tratamiento **con THS.**

[...]

La mayor parte de los estudios observacionales han notificado un ligero aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama **en las mujeres que toman solo estrógenos** que es menor que el observado en las mujeres que toman estrógenos asociados con progestágenos (ver sección 4.8). ~~El aumento del riesgo se hace patente a los pocos años de uso pero vuelve a los valores iniciales en unos pocos años (cinco como mucho).~~ **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 la normalidad depende de la duración del uso previo de THS. Cuando se haya tomado THS durante más de cinco años, el riesgo puede persistir 10 años o más.**

[...]

4.8. Reacciones adversas

Riesgo de cáncer de mama

El riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de estrógenos solo está representado en varios estudios. **El** aumento del riesgo en las mujeres que toman solo estrógenos es ~~sustancialmente~~ menor al observado en las mujeres que toman estrógenos asociados con progestágenos. El nivel de riesgo

depende de la duración del tratamiento (ver sección 4.4). **Se presentan las estimaciones de los cálculos del riesgo absoluto basados en los** resultados **del** mayor ensayo aleatorizado y controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor **metaanálisis** de estudios prospectivos epidemiológicos.

Grupo de estrógenos solo (ET) del estudio WHI de EE. UU.: riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de uso

Grupo de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el grupo placebo durante 5 años	Riesgo relativo e IC del 95 %	Casos adicionales por cada 1000 mujeres usuarias de THS durante 5 años (IC del 95 %)
Estrógenos solo (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*

*Estudio WHI en mujeres sin útero, en el que no se observó un aumento del riesgo de cáncer de mama

Million Women **El mayor metaanálisis de estudios estudio epidemiológicos** (grupo de estradiol solo) —

Riesgo adicional calculado de cáncer de mama tras 5 años de uso **en mujeres con un IMC de 27 (kg/m²)**

Edad al comienzo de la THS intervalo (años)	Casos adicionales Incidencia por cada 1000 mujeres que nunca hayan usado THS durante un período de 5 años (50-54 años)*	Riesgo relativo#	Casos adicionales por cada 1000 mujeres usuarias de ET durante después de 5 años (IC del 95 %)
Estradiol solo Estrógenos solo			
50-65	9-12 13,3	1,2	1-2 (0-3) 2,7

*Tomado de las tasas de incidencia iniciales en ~~países desarrollados~~ **en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27** #Índice de riesgo global) El índice de riesgo no es constante, sino que aumenta al aumentar la duración del uso.

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

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres que nunca hayan usado THS durante un período de 10 años (50-59 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1000 mujeres usuarias de THS tras 10 años
Solo estrógenos			
50	26,6	1,3	7,1

*Tomado de las tasas de incidencia iniciales en **Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27**
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.

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar DUAVIVE

[...]

DUAVIVE y cáncer

Cáncer de mama

Las datos disponibles indican muestran que el uso de terapia hormonal sustitutiva (THS) con solo estrógenos ~~posiblemente~~ aumenta el riesgo de cáncer de mama. El riesgo adicional depende del tiempo durante el que use la THS. El aumento del riesgo se hace patente después de ~~unos pocos 3~~ años de uso. Sin embargo, ~~retorna a la normalidad a los pocos años (como máximo cinco) de haber suspendido el tratamiento.~~ Tras suspender la THS, el riesgo adicional disminuirá con el tiempo, pero el riesgo puede persistir durante 10 años o más si ha usado THS durante más de 5 años. En las mujeres que utilicen una THS con solo estrógenos durante 5 años, el riesgo de cáncer de mama ~~observado es pequeño o ninguno.~~

[...]

Enmiendas propuestas a la ficha técnica o RCP y el prospecto de tibolona

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

[...]

Cáncer de mama

~~Los datos existentes sobre el riesgo de cáncer de mama asociado a tibolona no son concluyentes. Un~~ metaanálisis de estudios epidemiológicos, que incluían el estudio Million Women (MWS), mostró un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de la dosis de 2,5 mg. Este riesgo se puso de manifiesto en 3 años de uso y aumentó con la duración del uso, ver sección 4.8. ~~Estos resultados no pudieron confirmarse en un estudio usando la base de datos de investigación de medicina general (GPRD).~~ Tras suspender el tratamiento, el aumento del riesgo disminuirá con el tiempo y el tiempo necesario para volver a la normalidad depende de la duración del uso previo de THS. Cuando se haya tomado THS durante más de cinco años, el riesgo puede persistir 10 años o más. No se dispone de datos de persistencia del riesgo después de la suspensión de tibolona, pero no puede descartarse un patrón similar.

4.8. Reacciones adversas

Riesgo de cáncer de mama

- [...]
- **El** aumento del riesgo en mujeres que reciban tratamiento con estrógenos solo y tibolona es inferior al observado en mujeres que reciban estrógenos-progestágenos combinados.

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar <X>

[...]

Cáncer de mama

Los datos existentes indican **muestran** que el uso de **tibolona** posiblemente también aumenta el riesgo de cáncer de mama. El riesgo adicional depende del tiempo durante el que ~~se tome~~**use tibolona**. El aumento del riesgo se hace patente después de unos años de uso de THS. **En estudios con THS, tras suspender la THS, el riesgo adicional disminuyó con el tiempo, pero el riesgo puede persistir durante 10 años o más en mujeres que han usado THS durante más de 5 años.** Sin embargo, el riesgo disminuye tras suspender el tratamiento y retorna a la normalidad a los pocos años (como máximo 5). **No se dispone de datos de persistencia del riesgo después de la suspensión de tibolona, pero no puede descartarse un patrón similar.**

[...]

La información relativa a la reunión correspondiente del CMDh se encuentra en el siguiente link:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/cmdh_pressreleases/2020/05_2020_CMDh_press_release.pdf

La Información relativa a medicamentos centralizados se encuentra en el siguiente link:

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm

*: en caso de duda con respecto a la fecha de implementación de las recomendaciones derivadas de PSUSA, por favor consulten el apartado 3.3 del documento del CMDh “*Q&A - List for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008*” en el siguiente link:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Questions_Answers/CMDh_132_2009_Rev54_09_2019_clean_QA_on_Variations.pdf