

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Duofemme comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto con película rojo contiene:

Estradiol 1 mg (como hemihidrato de estradiol)

Un comprimido recubierto con película blanco contiene:

Estradiol 1 mg (como hemihidrato de estradiol) y acetato de noretisterona 1 mg

Excipiente con efecto conocido: Lactosa monohidrato:

Cada comprimido recubierto con película rojo contiene lactosa monohidrato 37,3 mg

Cada comprimido recubierto con película blanco contiene lactosa monohidrato 36,8 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película rojos, biconvexos, marcados con NOVO 282. Diámetro: 6 mm.

Comprimidos recubiertos con película blancos, biconvexos, marcados con NOVO 283. Diámetro: 6 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) para síntomas de deficiencia estrogénica en mujeres postmenopáusicas cuyo último período natural se produjo hace 6 meses como mínimo.

Prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de futuras fracturas, que no toleran o en las que están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de osteoporosis (ver también sección 4.4).

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

4.2 Posología y forma de administración

Duofemme es un producto de TSH secuencial continuo para uso oral. El estrógeno se dosifica de manera continua. Se añade progestágeno durante 12 días de cada ciclo de 28 días de una manera secuencial.

Se tomará un comprimido al día en el orden siguiente: terapia estrogénica (comprimido recubierto con película rojo) durante 16 días, seguido de 12 días de terapia estrógeno/progestágeno (comprimido recubierto con película blanco).

Después de tomar el último comprimido blanco, se continuará el tratamiento con el primer comprimido rojo de un nuevo envase, al día siguiente. Al comienzo de un nuevo ciclo de tratamiento normalmente aparece una hemorragia tipo menstruación.

Las mujeres que no toman THS o mujeres que cambian de un producto THS combinado continuo, el tratamiento con Duofemme puede empezar cualquier día que convenga. Las mujeres que cambian de otro régimen de THS secuencial, deben comenzar el tratamiento al día siguiente de haber completado su tratamiento anterior.

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, deberá utilizarse la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible (ver también sección 4.4.).

Puede estar indicado un cambio a una terapia combinada con dosis más altas, si la respuesta después de 3 meses no es suficiente para aliviar los síntomas.

Si la paciente ha olvidado la toma de un comprimido, éste debe tomarse lo antes posible dentro de las siguientes 12 horas. Si han pasado más de 12 horas el comprimido debe ser descartado. El olvido de una dosis puede aumentar la probabilidad de hemorragias intermitentes y manchado.

4.3 Contraindicaciones

- Cáncer de mama, conocido, pasado o sospecha del mismo
- Tumores estrógeno dependientes malignos conocidos, pasados o sospecha de los mismos (p.ej. cáncer de endometrio)
- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Hiperplasia de endometrio no tratada
- Tromboembolismo venoso actual o previo (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Alteración trombofílica conocida (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina (ver sección 4.4)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o previa (ej. angina, infarto de miocardio)
- Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas.
- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes
- Porfiria

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, la THS sólo debe iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida. 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 demuestra que los riesgos asociados con la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitado. Sin embargo, la valoración de beneficios y riesgos para estas mujeres puede ser más favorable que en mujeres de más edad, debido al nivel bajo de riesgo absoluto en mujeres jóvenes.

Examen médico/seguimiento

Antes de iniciar o reinstaurar la THS, se debe realizar una historia clínica completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo pelvis y mamas) debe tener en cuenta la historia clínica y las contraindicaciones y advertencias de uso. Se recomiendan exámenes médicos regulares durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de las condiciones de cada mujer. Se debe instar a las mujeres que informen de cualquier cambio en sus mamas a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” más adelante). Las exploraciones, utilizando las técnicas de imagen adecuadas, incluyendo mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

Condiciones que necesitan supervisión

Si alguna de las condiciones siguientes está presente, ha ocurrido previamente y/o se ha agravado durante el embarazo o el tratamiento hormonal previo, la paciente debe ser controlada estrechamente. Se debe tener en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Duofemme, en particular:

- Leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
- Factores de riesgo para tumores estrógeno dependientes (ej: cáncer de mama en familiares de primer grado)
- Hipertensión
- Alteraciones hepáticas (ej: adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otoesclerosis

Razones para una retirada inmediata del tratamiento

La terapia debe ser suspendida en el caso de que se descubra alguna contraindicación en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro en la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Inicio de cefalea del tipo migrañoso
- Embarazo

Hiperplasia y carcinoma de endometrio

En mujeres con un útero intacto, el riesgo de hiperplasia y de carcinoma de endometrio se incrementa en mujeres que reciben estrógenos solos durante períodos prolongados. El aumento observado del riesgo de cáncer de endometrio entre las usuarias de estrógenos solos varía de 2 a 12 veces en comparación con las no usuarias, dependiendo de la duración del tratamiento y la dosis de estrógeno (ver sección 4.8). Después de detener el tratamiento, puede que el riesgo siga elevado durante al menos 10 años.

La adición de un progestágenos de forma cíclica durante al menos 12 días por mes/ciclo de 28 días o la terapia continua combinada con estrógenos-progestágenos en mujeres no histerectomizadas, evita el riesgo excesivo asociado a la THS con estrógenos solos.

Durante los primeros meses de tratamiento suelen producirse hemorragias y sangrados irregulares. Si estas hemorragias o sangrados irregulares no desaparecen tras los primeros meses del tratamiento, aparecen después de algún tiempo durante el tratamiento o persisten una vez que el tratamiento se ha interrumpido, deberá investigarse la etiología de la hemorragia, realizando incluso una biopsia endometrial para excluir malignidad endometrial.

Cáncer de mama

En conjunto los datos muestran un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben una THS con estrógenos-progestágenos combinados o THS con estrógenos solo, que depende de la duración del uso de THS.

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).

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 la combinación estrógeno-progestágeno, incrementa la densidad de las imágenes de las mamografías, lo que puede dificultar la detección radiológica de cáncer de mama.

Cáncer de ovario

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

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

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

Tromboembolismo venoso

La THS se asocia con un riesgo de 1.3 a 3-veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La probabilidad de aparición de este trastorno es superior durante el primer año de tratamiento con THS que en los siguientes (ver sección 4.8).

Las pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un aumento del riesgo de TEV y la THS puede añadirse a este riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada para estas pacientes (ver sección 4.3).

Entre los factores de riesgo relativo de TEV cabe mencionar el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las venas varicosas en la aparición del TEV.

Como en todos los pacientes postoperados, se considerarán las medidas profilácticas para prevenir el TEV tras las intervenciones quirúrgicas. Es conveniente la interrupción temporal del tratamiento de 4 a 6 semanas antes de intervenciones quirúrgicas tras las que se prevea una inmovilización prolongada. El tratamiento no debe reinstaurarse hasta que la mujer tenga de nuevo movilidad completa.

A las mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado con antecedentes de tromboembolismo venoso a una edad temprana, puede ofrecerse un cribado tras un cuidadoso asesoramiento respecto a sus limitaciones (sólo una parte de los defectos trombofílicos se identifican en un cribado).

Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con- tromboembolismo venoso en los miembros de la familia o si el defecto es "grave" (p. ej. deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos), la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya sigan tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y los riesgos del uso de la THS.

El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Las mujeres deben ser advertidas de que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej. tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad arterial coronaria (EAC)

A partir de los ensayos controlados randomizados no existe ninguna evidencia de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC que hayan recibido THS combinada de estrógenos-progestágenos o sólo estrógenos.

El riesgo relativo de EAC durante el uso de THS combinada con estrógenos-progestágenos está ligeramente aumentado. Puesto que el riesgo absoluto basal de EAC depende fundamentalmente de la edad, el número de casos adicionales de-EAC debido al uso de estrógenos-progestágenos es muy bajo en mujeres sanas próximas a la menopausia, pero aumenta a edades más avanzadas.

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia con estrógenos solos y la combinada con estrógenos-progestágenos se asocian a un riesgo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o el tiempo desde la menopausia. Sin embargo, puesto que el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en usuarias de THS aumenta con la edad (ver sección 4.8).

Hipotiroidismo

Pacientes que requieren terapia sustitutiva de hormona tiroidea deberán tener su función tiroidea controlada regularmente mientras toman la THS, para asegurarse que los niveles de la hormona tiroidea se encuentran en un rango aceptable

Angioedema

Los estrógenos pueden inducir o empeorar los síntomas de angioedema, en particular en las mujeres con angioedema hereditario.

Otras condiciones

Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos.

Las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente deberán ser estrechamente vigiladas durante el tratamiento sustitutivo de estrógenos o THS, dado que se han descrito raramente casos de elevaciones importantes de triglicéridos plasmáticos, que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis con el tratamiento con estrógeno en pacientes con esta alteración.

Los estrógenos aumentan la unión de globulina tiroidea (TBG), dando lugar a niveles aumentados de hormona tiroidea circulante, como refleja la PBI (yodo ligado a proteína), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La recaptación T3 está disminuida, lo que refleja el aumento de TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Las concentraciones séricas de otras proteínas de unión pueden también verse modificadas, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG), la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), lo que dará lugar a una elevación de los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas pueden verse también incrementadas (sustrato renina-angiotensina, alfa-I antitripsina y ceruloplasmina).

El uso de THS no mejora la función cognitiva. Existen algunas evidencias sobre el aumento del riesgo de probable demencia en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada o sólo con estrógenos de forma continua después de los 65 años.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias conocidas como inductoras de enzimas metabolizadoras de medicamentos, específicamente enzimas citocromo P450 tales como anticonvulsionantes (ej. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) y anti-infecciosos (ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz)

A pesar de que ritonavir, telaprevir y nelfinavir son potentes inhibidores conocidos, presentan por el contrario propiedades inductoras cuando se utilizan concomitantemente con hormonas esteroideas. Preparaciones a base de plantas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de estrógenos y progestágenos.

Clinicamente, un aumento en el metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede traducirse en una reducción de sus efectos y en cambios en el patrón de los sangrados uterinos.

Algunos ensayos de laboratorio pueden estar influenciados por la terapia con estrógenos, tales como las pruebas de tolerancia a la glucosa o las de la función de la glándula tiroides.

Los fármacos inhibidores de la actividad de las enzimas microsomaes hepáticas que metabolizan los fármacos, p. ej., el ketoconazol, pueden aumentar los niveles circulantes de los principios activos de Duofemme.

La administración concomitante de ciclosporina puede aumentar los niveles de ciclosporina, creatinina y transaminasas en sangre debido a la reducción del metabolismo de ciclosporina en el hígado.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Duofemme no está indicado durante el embarazo.

Si se produce el embarazo durante el tratamiento con Duofemme, éste debe de interrumpirse inmediatamente.

Clinicamente, los datos en un número limitado de embarazos expuestos indican los efectos adversos de la noretisterona sobre el feto. A dosis más altas que aquellas usadas normalmente en anticoncepción oral y fórmulas de THS, se observó masculinización de los fetos femeninos. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha en los que se refería una exposición fetal inadvertida a combinaciones de estrógenos y progestágenos no mostraron efectos teratógenos o fetotóxicos.

Lactancia

Duofemme no está indicado durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Duofemme no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Experiencia Clínica

Los efectos adversos descritos con más frecuencia durante el tratamiento en ensayos clínicos llevados a cabo con un THS similar a Duofemme, fueron el dolor mamario y la cefalea (descrito en $\geq 10\%$ de las pacientes).

Los efectos adversos indicados abajo pueden aparecer durante el tratamiento con asociación de estrógenos y progestágenos.

Las frecuencias se han obtenido de ensayos clínicos realizados con un producto de THS similar a Duofemme y de un estudio de post-comercialización de Duofemme.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$; $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$; $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$
---	--	---	---	--

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$; $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$; $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$
Infecciones e infestaciones		Candidiasis vaginal		
Infecciones e infectaciones		Candidiasis vaginal		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas
Trastornos psiquiátricos				Nerviosismo
Trastornos sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo Insomnio Depresión	Migraña Alteraciones de la libido Otros no especificados	Vértigo
Trastornos vasculares		Aumento de la presión arterial Agravamiento de la hipertensión	Embolia periférica y trombosis	
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia Dolor abdominal Flatulencia Nauseas	Vómitos	Diarrea Distensión abdominal
Trastornos hepatobiliares			Enfermedad de la vesícula biliar Cálculos biliares	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción Prurito	Alopecia	Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Calambres musculares	
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Dolor mamario	Hemorragias vaginales Empeoramiento de fibromas uterinos		Fibroma uterino
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración		Edema		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso		

Experiencia posterior a la comercialización:

Además de las reacciones adversas mencionadas en el apartado anterior, han sido descritas espontáneamente otras que pueden estar relacionadas con el tratamiento con Duofemme. La frecuencia de estos efectos adversos no se puede estimar a partir de los datos disponibles.

- Neoplasias benignas y malignas (incluidos quistes y pólipos): cáncer de endometrio
- Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad generalizadas (p.ej. reacción/choque anafiláctico)
- Trastornos psiquiátricos: Ansiedad
- Trastornos del sistema nervioso: Accidente cerebrovascular
- Trastornos oculares: alteraciones de la visión
- Trastornos cardíacos: infarto de miocardio
- Trastornos vasculares: empeoramiento de la hipertensión
- Trastornos hepatobiliares: Empeoramiento de la colestiasis, recurrencia de la colestiasis
- Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo: seborrea, edema angioneurótico, hirsutismo
- Trastorno del sistema reproductor y de las mamas: hiperplasia endometrial, prurito vulvovaginal
- Investigaciones: pérdida de peso

Se han comunicado otras reacciones adversas asociadas con tratamiento con estrógeno/progestágeno:

- Trastornos de la piel y subcutáneos: Cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, erupción hemorrágica, púrpura vascular.
- Probable demencia por encima de los 65 años (ver sección 4.4.)
- Ojos secos
- Cambios de la composición lagrimal

Riesgo de cáncer de mama

Se notifica un riesgo de diagnóstico de cáncer de mama hasta 2 veces mayor en mujeres que siguen un tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos durante más de 5 años.

El aumento de riesgo en mujeres que reciban tratamiento con solo estrógenos es menor que el observado en mujeres que reciban estrógenos-progestágenos combinados.

El nivel de riesgo depende de la duración del tratamiento (ver sección 4.4).

Se presentan las estimaciones de los cálculos del riesgo absoluto basados en resultados del mayor ensayo aleatorizado 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 1000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un periodo de 5 años (50-	Riesgo Relativo	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que toman THS después de 5 años
--	--	------------------------	--

	54 años)*		
THS con estrógenos solo			
50	13,3	1,2	2,7
Estrógenos-progestágenos combinados			
50	13,3	1,6	8,0

* 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.

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)	Incidenia por cada 1000 mujeres que nunca hayan usado THS en un periodo 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.

WHI US: riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento

Rango de edad (años)	Incidenia por 1000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por 1000 usuarias de THS durante 5 años de uso (IC 95%)
Estrógeno CEE sólo			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Combinación estrógeno-progestágeno CEE+MPA**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* Estudio WHI en mujeres sin útero que no mostró un riesgo mayor de cáncer de mama.

** Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían usado THS antes del estudio, no se observó un aumento de riesgo aparente durante los primeros 5 años de tratamiento. Tras 5 años, el riesgo fue mayor que en las no usuarias.

Riesgo de cáncer de endometrio

El riesgo de cáncer de endometrio es de unas 5 por cada 1000 mujeres con útero que no usan THS. En mujeres con útero, no se recomienda el uso de THS sólo con estrógeno, ya que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4).

Dependiendo de la duración y la dosis de estrógenos solos, el aumento del riesgo de cáncer de endometrio en estudios epidemiológicos varió entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados por cada 1000 mujeres entre 50 y 65 años de edad.

La adición de progestágeno al tratamiento con estrógeno un mínimo de 12 días por ciclo puede evitar este riesgo mayor. En el Million Women Study, el uso durante 5 años de THS combinada (secuencial o continua), la THS 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 a tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 2000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2000 mujeres en un periodo de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS se asocia a un riesgo relativo de 1,3 a 3 veces mayor de tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tales acontecimientos es más probable durante el primer año de la THS (ver sección 4.4). A continuación se presentan los resultados de los estudios WHI.

Estudios WHI: riesgo adicional de TEV durante 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por 1000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por 1000 usuarias de THS durante 5 años de uso (IC 95%)
Sólo estrógeno oral*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Combinación estrógenos-progestágenos orales			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Estudio en mujeres sin útero

Riesgo de enfermedad coronaria arterial

El riesgo de enfermedad coronaria arterial es ligeramente mayor en las usuarias de THS combinada con estrógenos-progestágenos por encima de los 60 años (ver sección 4.4).

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso de la terapia sólo con estrógenos y el combinado con estrógenos-progestágenos está asociado con un riesgo relativo hasta 1,5 veces mayor de padecer accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no se ve aumentado durante el uso de la THS.

Este riesgo relativo no depende de la edad ni la duración de uso, pero el riesgo basal depende fundamentalmente de la edad. El riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumenta con la edad (ver sección 4.4).

Estudios WHI combinados: riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* durante 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por 1000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por 1000 usuarias de THS durante 5 años de uso (IC 95%)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y el hemorrágico

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano <http://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis

Los síntomas de sobredosis con los estrógenos orales son sensibilidad de las mamas, náuseas, vómitos y/o metrorragia. Sobredosis de progestágenos puede conducir a síntomas depresivos, fatiga, acné e hirsutismo. El tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, preparaciones secuenciales
Código ATC: G03FB05

Estradiol: El principio activo, 17 β -estradiol sintético, es idéntico química y biológicamente al estradiol endógeno humano. Sustituye la pérdida de producción de estrógenos que acontece durante la postmenopausia de la mujer y alivia los síntomas de la menopausia.

Los estrógenos previenen la pérdida de masa ósea consecuencia de la menopausia o a la ovariectomía.

Noretisterona acetato: Progestágeno sintético. Los estrógenos promueven el crecimiento de endometrio, por lo cual los estrógenos sin oposición aumentan el riesgo de hiperplasia y de cáncer de endometrio. La adición de un progestágeno reduce el riesgo de hiperplasia de endometrio inducido por estrógenos en mujeres no histerectomizadas.

El alivio de los síntomas postmenopáusicos se alcanza durante las primeras semanas de tratamiento.

En un estudio postcomercialización, en el 91% de las mujeres que tomaban Duofemme durante más de 6 meses, se produjeron hemorragias periódicas de retirada con una duración media de 3-4 días. La

hemorragia de retirada usualmente se inició a los pocos días después de tomar el último comprimido de la fase de progestágeno.

La deficiencia estrogénica en la menopausia se asocia con un intercambio óseo (“turnover”) incrementado y a un descenso de la masa ósea. El efecto de los estrógenos en la densidad mineral ósea es dosis dependiente. Parece que la protección es efectiva mientras el tratamiento sea continuado. Tras la interrupción de la THS, la pérdida de masa ósea ocurre a un ritmo similar al de las mujeres no tratadas.

La evidencia procedente del estudio WHI y meta-análisis de ensayos clínicos muestra que el uso actual de la THS, sola o en combinación con progestágeno (administrada predominantemente a mujeres sanas) reduce el riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y de otras fracturas osteoporóticas. La THS también puede prevenir fracturas en mujeres con densidad ósea baja y/o osteoporosis establecida, pero la evidencia para avalar esto es limitada.

Estudios randomizados, doble ciego, controlados con grupo placebo mostraron que 1 mg de estradiol previene la pérdida de minerales del hueso en la postmenopausia y aumenta la densidad mineral ósea. Las respuestas en la columna vertebral, cuello femoral y trocánter fueron 2,8%, 1,6% y 2,5%, respectivamente, a lo largo de 2 años con 1 mg de 17β-estradiol sin oposición.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de 17β-estradiol en forma micronizada, ocurre una rápida absorción a partir del tracto gastrointestinal. Sufre un amplio metabolismo de primer paso a través del hígado y otros órganos entéricos y alcanza una concentración máxima en plasma de aproximadamente 27 pg/ml (rango 13-40 pg/ml) a las 6 horas después de tomar 1 mg. El área bajo la curva ($AUC_{(0-tz)}$) es igual a 629 h x pg/ml. La vida media del 17β-estradiol es de aproximadamente 25 horas. Circula unido a SHBG (37%) y a albúmina (61%), mientras que sólo el 1-2% aproximadamente está sin unir. El metabolismo del 17β-estradiol ocurre principalmente en el hígado y el intestino, pero también en órganos diana, formando metabolitos menos activos o inactivos, incluyendo oestrona, catecolestrogenos y diversos sulfatos y glucurónidos de estrógenos. Los estrógenos se excretan con la bilis, donde se hidrolizan y reabsorben (circulación enterohepática) y se eliminan principalmente por orina en forma biológicamente inactiva.

Después de la administración oral, el acetato de noretisterona se absorbe rápidamente y se transforma en noretisterona (NET). Sufre un metabolismo de primer paso en el hígado y otros órganos entéricos y alcanza una concentración máxima plasmática de aproximadamente 9 ng/ml (rango 6-11 ng/ml), al cabo de 1 hora después de tomar 1 mg. El área bajo la curva ($AUC_{(0-tz)}$) es igual a 29 h x pg/ml.

La vida media de eliminación de NET es de aproximadamente 10 horas. NET se une a SHBG (36%) y a albúmina (61%). Los metabolitos más importantes son los isómeros de 5α-dihidro-NET y de tetrahidro-NET, los cuales se excretan principalmente con la orina como sulfato o glucurónidos conjugados.

La farmacocinética de estradiol no está influenciada por acetato de noretisterona.

No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas en personas mayores.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios en animales con estradiol y acetato de noretisterona han mostrado los efectos estrogénicos y progestogénicos. Ambos componentes indujeron efectos adversos en estudios preclínicos de toxicidad

reproductora, en particular efectos embriotóxicos y anomalías del desarrollo del tracto urogenital. Con relación a otros efectos preclínicos, los perfiles de toxicidad de estradiol y acetato de noretisterona se conocen bien y no revelan riesgos particulares para los humanos aparte de los discutidos en otras secciones de la ficha técnica y que en general aplican a la terapia hormonal sustitutiva.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Tanto los comprimidos blancos como los rojos contienen:

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Hidroxipropilcelulosa
Talco
Estearato magnésico

Recubrimiento:

Comprimidos recubiertos con película blancos:
Hipromelosa, triacetina y talco

Comprimidos recubiertos con película rojos:
Hipromelosa, óxido de hierro rojo (E 172), dióxido de titanio (E 171), propilenglicol y talco.

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No almacenar por encima de 25°C. No refrigerar. Mantener el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 x 28 comprimidos ó 3 x 28 comprimidos en envases disco-calendario.

El envase disco-calendario, que contiene 28 comprimidos, está constituido por 3 partes:

- la base, de polipropileno coloreado opaco
- la tapa, con forma de anillo, de poliestireno transparente
- el disco central, de poliestireno coloreado opaco

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Isdin S.A.
Provençals, 33
08019 Barcelona
España

8. NUMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

64.718

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

3 Mayo 2002 / 27 septiembre 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2020