

FICHA TÉCNICA o RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trisequens[®] comprimidos recubiertos

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Trisequens[®]:

Comprimido azul: 2 mg de estradiol (en forma de estradiol hemihidrato).

Comprimido blanco: 2 mg de estradiol (en forma de estradiol hemihidrato) y 1 mg de acetato de noretisterona.

Comprimido rojo: 1 mg de estradiol (en forma de estradiol hemihidrato).

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 36,3 mg

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

Para lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

Trisequens[®]:

Comprimidos biconvexos recubiertos de color azul, en los que aparece grabado NOVO 280. Diámetro: 6 mm.

Comprimidos biconvexos recubiertos de color blanco, en los que aparece grabado NOVO 281. Diámetro: 6 mm.

Comprimidos biconvexos recubiertos de color rojo, en los que aparece grabado NOVO 282. Diámetro: 6 mm.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Terapia hormonal sustitutiva (THS) para los síntomas de deficiencia estrogénica en mujeres posmenopáusicas, cuando han transcurrido por lo menos 6 meses desde la última menstruación.

Prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas en el futuro, que no toleran o en las que están contraindicados otros medicamentos aprobados para la prevención de la 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

Trisequens® es un producto de THS secuencial continua. El estrógeno se administra de forma continua y se añade el progestágeno durante 10 días (Alemania: 12 días) de cada ciclo de 28 días, de forma secuencial.

Se debe tomar un comprimido diario por vía oral, sin interrupción, de preferencia a la misma hora del día, comenzando por el tratamiento con estrógeno (comprimidos recubiertos de color azul) durante 12 días (Alemania: 10 días), seguido de 10 días (Alemania: 12 días) de tratamiento con estrógeno-progestágeno (comprimidos recubiertos de color blanco) y 6 días de tratamiento con estrógeno (comprimidos recubiertos de color rojo). Por lo general, durante la fase de tratamiento con los comprimidos rojos se induce el desprendimiento normal del endometrio.

Tras tomar el último comprimido rojo, se continúa el tratamiento con el primer comprimido azul de una nueva caja al día siguiente.

Las mujeres que no estén tomando THS o las mujeres que estaban tomando un producto de THS combinada continua pueden comenzar el tratamiento con Trisequens® cualquier día. Las mujeres que estén tomando otro régimen de THS secuencial deben comenzar el tratamiento el día posterior a la finalización del régimen anterior.

Tanto al inicio como en la continuación del tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, se debe utilizar la mínima dosis efectiva durante el menor tiempo posible (ver también sección 4.4).

Si la paciente ha olvidado tomar un comprimido, deberá tomarlo tan pronto como sea posible dentro de las 12 horas siguientes. Si han transcurrido más de 12 horas, el comprimido deberá desecharse. El olvido de una dosis puede aumentar la probabilidad de sufrir metrorragia intercurrente y oligometrorragia.

4.3 Contraindicaciones

- Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de cáncer de mama
- Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio)
- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Diagnóstico actual o antecedentes de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial (p. ej., angina, infarto de miocardio)
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina (ver sección 4.4))
- Hepatopatía aguda o antecedentes de hepatopatía, mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas
- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de los excipientes
- Porfiria

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, la THS solo debe de iniciarse cuando dichos síntomas deterioran la calidad de vida de la mujer. En todos los casos debe de realizarse, al menos una vez al año, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de la THS, que solo debe mantenerse mientras los beneficios superen a los riesgos.

Los datos indicativos de riesgos asociados a la THS en el tratamiento de la menopausia prematura son limitados. Sin embargo, debido al bajo riesgo absoluto en mujeres jóvenes, la relación entre beneficios y riesgos para estas mujeres debería ser más favorable que para mujeres de más edad.

Reconocimiento/seguimiento médico

Antes de iniciar o reinstaurar la THS, se debe realizar una anamnesis completa, tanto personal como familiar. En las exploraciones físicas (incluyendo pelvis y mamas) se tendrá en cuenta este historial, así como las contraindicaciones y precauciones de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan evaluaciones periódicas cuya naturaleza y frecuencia se adaptarán a cada mujer. Se debe informar a las mujeres sobre qué cambios en las mamas deben comunicar a su médico o enfermera (ver *Cáncer de mama* más adelante). Deben realizarse periódicamente exploraciones utilizando las técnicas de imagen adecuadas, por ejemplo, mamografía, de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas y adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

Situaciones que requieren supervisión

Si se produce cualquiera de estas situaciones o ha ocurrido previamente y/o se ha agravado durante un embarazo o un tratamiento hormonal previo, debe vigilarse estrechamente a la paciente. Debe tenerse en cuenta que los siguientes trastornos pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Trisequens[®], en particular:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
- Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, por ejemplo, cáncer de mama en familiares de primer grado
- Hipertensión
- Hepatopatías (p. ej., adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (intensa)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis.

Motivos para una retirada inmediata del tratamiento

El tratamiento debe interrumpirse si se descubre una contraindicación, así como en las situaciones siguientes:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Aparición de dolor de cabeza de tipo migrañoso
- Embarazo

Hiperplasia y carcinoma de endometrio

En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometriales aumenta cuando se administran estrógenos solos durante períodos de tiempo 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 apartado 4.8). Después de suspender el tratamiento, el riesgo puede continuar elevado durante más de 10 años.

La adición de progestágenos de forma cíclica durante un mínimo de 10 días por mes/ciclo de 28 días o el tratamiento continuo combinado con estrógenos-progestágenos en mujeres no hysterectomizadas evita el riesgo suplementario asociado a la THS solo con estrógenos.

Se pueden producir metrorragias intercurrentes y oligometrorragias durante el primer mes del tratamiento. Si las metrorragias intercurrentes o las oligometrorragias no desaparecen tras los primeros meses del tratamiento, si aparecen algún tiempo después de haber iniciado el tratamiento o si se mantienen tras la interrupción del mismo, se investigarán los motivos mediante pruebas que pueden incluir una biopsia de endometrio para descartar una neoplasia maligna endometrial.

Cáncer de mama

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

Terapia de estrógenos-progestágenos combinados

El ensayo aleatorizado y controlado con placebo el estudio de iniciativa de salud de la mujer (WHI, por sus siglas en inglés), y un metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos coinciden en observar un aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que tomaban estrógenos-progestágenos combinados como THS, que se manifiesta alrededor de 3 (1-4) años después (ver sección 4.8).

THS con estrógenos solo

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.).

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 estrógenos-progestágenos, incrementa la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede dificultar la detección radiológica del cáncer de mama.

Cáncer de ovario

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

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

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

Tromboembolismo venoso

La THS se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de tromboembolia venosa (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tales episodios es más probable durante el primer año de la THS (ver sección 4.8).

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

Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos son: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m²), embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición de TEV.

Como en todos los pacientes en el postoperatorio, se tendrán en cuenta las medidas profilácticas para prevenir la TEV tras las intervenciones quirúrgicas. Si se prevé una inmovilización prolongada tras una intervención quirúrgica programada, se recomienda interrumpir temporalmente la THS de 4 a 6 semanas antes. El tratamiento no debería reinstaurarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa.

A las mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado que haya sufrido TEV a edad temprana, se les puede ofrecer la opción de un cribado, tras un cuidadoso asesoramiento respecto a sus limitaciones (solo una parte de los defectos trombofílicos se identifican en un cribado).

Si se identifica una anomalía trombofílica relacionada con TEV en los miembros de la familia o si la anomalía 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 un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y riesgos del uso de la THS.

El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Debe indicarse a las mujeres 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).

Cardiopatía isquémica (CI)

Los ensayos controlados aleatorizados no aportan pruebas de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin CI que hayan recibido THS combinada con estrógenos-progestágenos o solo con estrógenos. El riesgo relativo de CI durante el uso de THS combinada con estrógenos-progestágenos está ligeramente aumentado. Puesto que el riesgo absoluto basal de CI depende fundamentalmente de la edad, el número de casos adicionales de CI por el uso de estrógenos-progestágenos es muy bajo en mujeres sanas próximas a la menopausia, pero aumenta a edades más avanzadas.

Accidente cerebrovascular isquémico

La THS solo con estrógenos y la THS 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 ni 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).

Otros trastornos

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

Durante la THS o el tratamiento con estrógenos, se deberá vigilar estrechamente a las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, dado que se han notificado casos raros de grandes elevaciones de los triglicéridos plasmáticos que han provocado pancreatitis.

Los estrógenos aumentan los niveles de globulina de unión a tiroxina (TBG), lo que incrementa las hormonas tiroideas totales circulantes, como reflejan las mediciones del yodo conjugado con proteínas (PBI), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La captación de T3 por resina está disminuida, lo que refleja el aumento de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Otras proteínas de unión pueden también estar elevadas en suero, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG), lo que aumenta los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Pueden aumentar otras proteínas plasmáticas (como el sustrato renina/angiotensinógeno, la alfa-1-antitripsina y la ceruloplasmina).

El uso de THS no mejora la función cognitiva. Se dispone de ciertas pruebas de un mayor riesgo de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada o solo con estrógenos de forma continua 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede aumentar por el uso concomitante de sustancias conocidas como inductoras de las enzimas que metabolizan medicamentos, en especial las enzimas del citocromo P450, como los antiepilépticos (p. ej., fenobarbital, fenitoína y carbamazepina) y los antiinfecciosos (p. ej., rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir y nelfinavir, aunque conocidos como inhibidores potentes, por contraste, exhiben propiedades inductoras cuando se usan de forma concomitante con hormonas esteroideas. Las preparaciones de hierbas que contienen hipérico o hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de estrógenos y progestágenos.

Clínicamente, un aumento en el metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede reducir el efecto de estos y modificar el perfil de hemorragias uterinas.

Los fármacos que inhiben la actividad de las enzimas microsómicas hepáticas que metabolizan fármacos como, por ejemplo, ketoconazol, pueden aumentar los niveles circulantes de los principios activos de Trisequens[®].

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

Trisequens[®] no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo durante la medicación con Trisequens[®], se debe suspender el tratamiento inmediatamente.

Clínicamente, los datos procedentes de un número limitado de embarazos expuestos indican efectos adversos de la noretisterona sobre el feto. En dosis superiores a las utilizadas habitualmente en la anticoncepción oral y en la THS, se ha observado masculinización de fetos del sexo femenino.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha sobre la exposición fetal inadvertida a estrógenos y progestágenos no indican efectos teratogénicos ni fetotóxicos.

Lactancia

Trisequens[®] no está indicado durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Trisequens[®] no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones Adversas

Experiencia clínica

Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia en los ensayos clínicos realizados con Trisequens[®] fueron hemorragias vaginales y dolor/sensibilidad en las mamas, comunicados aproximadamente en el 10 % al 20 % de las pacientes. Las hemorragias vaginales se produjeron en los

primeros meses del tratamiento. El dolor en las mamas desapareció después de unos pocos meses de tratamiento. Todas las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos aleatorizados con mayor frecuencia en las pacientes tratadas con Trisequens[®] o productos de THS similares en comparación con placebo y que, a juicio general, están posiblemente relacionadas con el tratamiento, se presentan en la siguiente tabla:

Clasificación por órgano o sistema	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 genital o vaginitis; ver también <i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad, ver también <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Retención de líquidos, ver también <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>		
Trastornos psiquiátricos		Depresión o agravamiento de la depresión	Nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, migraña o agravamiento de la migraña		
Trastornos vasculares			Tromboflebitis superficial	Embolia pulmonar Tromboflebitis profunda
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dolor, distensión o malestar abdominales	Flatulencia o meteorismo	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Alopecia, hirsutismo o acné Prurito o urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda Calambres en las piernas		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor o sensibilidad en las mamas Menstruaciones irregulares o menorragia	Edema mamario o aumento del tamaño de las mamas Aparición o recurrencia de fibromas uterinos o agravamiento de fibromas uterinos existentes	Hiperplasia endometrial Dismenorrea, ver también <i>dolor de espalda</i> en <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> y <i>dolor abdominal</i> en <i>Trastornos gastrointestinales</i>	

Clasificación por órgano o sistema	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 generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema periférico	Ineficacia farmacológica	
Exploraciones complementarias		Aumento ponderal		

Experiencia posterior a la comercialización

Además de las reacciones adversas antes mencionadas, se indican a continuación las reacciones comunicadas de forma espontánea y que posiblemente, según una valoración general, están relacionadas con el tratamiento con Trisequens®. La tasa de comunicación espontánea de estas reacciones adversas al medicamento es "muy rara" (< 1/10.000) o de "frecuencia no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La experiencia posterior a la comercialización está sujeta a una baja notificación, especialmente en lo referente a las reacciones adversas al medicamento triviales y bien conocidas. Las frecuencias presentadas se deberían interpretar bajo dicha perspectiva:

- Neoplasias benignas y malignas (incluidos quistes y pólipos): cáncer de endometrio
 - Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad generalizadas (p. ej., reacción anafiláctica o choque anafiláctico)
 - Trastornos psiquiátricos: insomnio, ansiedad, disminución de la libido, aumento de la libido
 - Trastornos del sistema nervioso: mareos, accidente cerebrovascular
 - Trastornos oculares: alteraciones de la visión
 - Trastornos cardíacos: infarto de miocardio
 - Trastornos vasculares: agravamiento de la hipertensión
 - Trastornos gastrointestinales: dispepsia, vómitos
 - Trastornos hepatobiliares: colecistopatía, colelitiasis, agravamiento de la colelitiasis, recurrencia de la colelitiasis
 - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: seborrea, exantema, edema angioneurótico
 - Trastornos del aparato reproductor y de la mama: hiperplasia endometrial, prurito vulvovaginal
 - Exploraciones complementarias: reducción ponderal, aumento de la presión arterial.
- Las siguientes reacciones adversas se han notificado con relación a otros tratamientos con estrógenos-progestágenos:
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia, cloasma, eritema multiforme, eritema nodular, púrpura vascular
 - Demencia probable por encima de los 65 años (ver sección 4.4).

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

El nivel de riesgo depende 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(50-54 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que toman THS después de 5 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/m ²)			
Nota: Puesto que la incidencia de referencia del 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)	Incidencia 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/m ²)			
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 US: riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95 %)
Estrógeno solo (CEE)			
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 aproximadamente de 5 por cada 1.000 mujeres con útero que no usan THS.

En mujeres con útero, no se recomienda el uso de THS solo con estrógenos, ya que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4).

Dependiendo de la duración del tratamiento solo con estrógenos y la dosis de estrógenos, el aumento del riesgo de cáncer de endometrio en estudios epidemiológicos varió entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados por cada 1.000 mujeres entre 50 y 65 años de edad.

La adición de progestágenos al tratamiento con estrógenos 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) 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 tromboembolia venosa (TEV), es decir, flebotrombosis 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

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95 %)
Solo estrógenos orales*			
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 cardiopatía isquémica

El riesgo de cardiopatía isquémica es ligeramente mayor en las usuarias de THS combinada con estrógenos-progestágenos por encima de los 60 años (ver apartado 4.4).

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso del tratamiento solo con estrógenos y el combinado con estrógenos-progestágenos está asociado con un riesgo relativo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta 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

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 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

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

La sobredosis se puede manifestar con náuseas y vómitos. El tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, preparados secuenciales. Código ATC G03FB05.

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

Los estrógenos previenen la pérdida ósea tras la menopausia o una ovariectomía.

Acetato de noretisterona: progestágeno sintético con acciones similares a las de la progesterona, una hormona sexual femenina natural. Debido a que los estrógenos promueven el crecimiento del endometrio, los estrógenos sin oposición aumentan el riesgo de hiperplasia y cáncer endometriales.

La adición de un progestágeno reduce el riesgo de hiperplasia endometrial inducida por estrógenos en mujeres no histerectomizadas.

El alivio de los síntomas menopáusicos se consigue durante las primeras semanas de tratamiento. Se produjo metrorragia de privación regular en el 93 % de las mujeres, con una duración media de 3-4 días.

La carencia estrogénica en la menopausia se asocia a un aumento del recambio óseo y una disminución de la masa ósea. El efecto de los estrógenos sobre la densidad mineral ósea depende de la dosis. La protección parece ser eficaz mientras el tratamiento sea continuado. Tras la interrupción de la THS, la masa ósea comienza a perderse a un ritmo similar al de las mujeres no tratadas.

Los datos extraídos del ensayo WHI y de metaanálisis de ensayos muestran que el uso de la THS, con estrógenos solos o combinados con progestágenos (administrada fundamentalmente a mujeres sanas) reduce el riesgo de fracturas de cadera, vértebras y otras fracturas osteoporóticas. La THS también podría prevenir las fracturas en mujeres con baja densidad ósea o con osteoporosis, pero las pruebas al respecto son limitadas.

Los estudios en los que se ha medido el contenido mineral óseo han demostrado que Trisequens[®] es eficaz para prevenir la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Tras 2 años de tratamiento, la densidad mineral ósea en aumentó un 5,14 % en la columna y un 3,21 % en la cadera.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de 17 β -estradiol en forma micronizada, se produce una rápida absorción en el tubo digestivo. Sufre un intenso metabolismo de primer paso en el hígado y otros órganos entéricos y alcanza una concentración máxima en plasma aproximadamente de 44 pg/ml (intervalo de 30 a 53 pg/ml) dentro de las 6 horas posteriores a la ingestión de 2 mg. La semivida del 17 β -estradiol es de unas 18 horas. Circula unido a SHBG (37 %) y a albúmina (61 %) y solo del 1 % al 2 %, aproximadamente, está sin unir. El metabolismo del 17 β -estradiol se produce principalmente en el hígado y el intestino, pero también en otros órganos diana, e implica la formación de metabolitos menos activos o inactivos, como estronas, catecolestrógenos y diversos sulfatos de estrógenos y glucurónidos de estrógenos. Los estrógenos se excretan por la bilis, se hidrolizan y reabsorben (circulación enterohepática) y se eliminan principalmente por la 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 en plasma aproximadamente de 9 pg/ml (intervalo de 6 a 11 pg/ml) en el intervalo de 1 hora tras la ingestión de 1 mg. La semivida de la NET es aproximadamente de 10 horas. La NET se une a la SHBG (36 %) y a la albúmina (61 %). Los metabolitos más importantes son isómeros de 5 α -dihidro-NET y de tetrahidro-NET, que se excretan principalmente en la orina como sulfatos o glucurónidos conjugados.

La farmacocinética del estradiol no está influida por el acetato de noretisterona.

No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas en ancianos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los perfiles de toxicidad del estradiol y el acetato de noretisterona se conocen bien. No existen datos preclínicos de relevancia para el profesional sanitario más allá de los que ya se incluyen en otras secciones del CCDS/ENDS.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Los comprimidos azules, blancos y rojos contienen:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Hidroxipropilcelulosa

Talco

Estearato magnésico

Recubrimiento:Comprimidos azules:

Hipromelosa, talco, dióxido de titanio (E171), índigo carmín (E132) y macrogol 400

Comprimidos blancos:

Hipromelosa, triacetina y talco

Comprimidos rojos: hipromelosa, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172) y propilenglicol.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener por debajo de 25C. 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 las siguientes 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 envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No se requieren precauciones especiales

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Isdin SA
Provençals 33
08019 Barcelona
España

8. NUMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.706

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

Noviembre 1998

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2020

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.