

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FEMOSTON[®] 1/10
Comprimidos recubiertos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Femoston[®] 1 mg/10 mg, comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

14 comprimidos, cada uno tiene 1 mg de ~~17β~~-estradiol (como hemihidrato), y 14 comprimidos, cada uno tiene 1 mg de ~~17β~~-estradiol (como hemihidrato) y 10 mg de didrogesterona.

Para la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos redondos, biconvexos, marcados con "379" en una cara.

Comprimidos de color blanco con 1 mg y comprimidos de color gris con 1/10 mg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

~~Tratamiento hormonal de reemplazo (THR) de los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas, al menos 6 meses desde la última menstruación.~~

Tratamiento hormonal de reemplazo (THR) para los síntomas del déficit de estrógenos en mujeres postmenopáusicas.

Prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas que tienen un riesgo elevado de fracturas futuras y que son intolerantes a, o en las que están contraindicados, otros medicamentos aprobados para prevenir la osteoporosis.

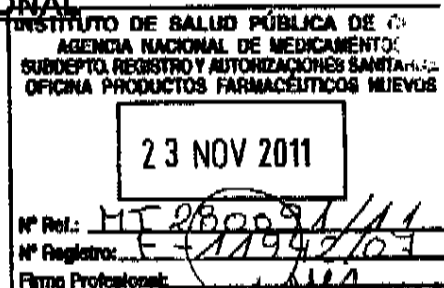
Población de edad avanzada

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

4.2. Posología y forma de administración

Vía oral.

El estrógeno se administra continuamente. El progestágeno se añade durante los últimos 14 días de cada ciclo de 28 días, de un modo secuencial.



Ref.: MT280091/11 Reg. I.S.P. N° F-11942/07
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

El tratamiento comienza con un comprimido de color blanco diario durante los primeros 14 días, seguido de un comprimido de color gris diario durante los próximos 14 días, como se indica en el envase calendario de 28 días.

Femoston 1/10 debe tomarse continuamente sin interrupción entre envases.

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

En general, el tratamiento combinado secuencial debe comenzarse con Femoston 1/10. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis puede ajustarse después en función de las necesidades individuales.

Las pacientes que estén usando otro tratamiento continuo secuencial o cíclico deben completar el ciclo de 28 días y entonces pueden cambiar a Femoston 1/10. Las pacientes que cambien desde un preparado combinado continuo pueden iniciar el tratamiento en cualquier momento.

Normalmente, Femoston 1/10 sólo debe usarse en mujeres que sean menopáusicas desde hace más de 12 meses. Si ha tomado antes un tratamiento secuencial, el estado menopáusico puede no ser conocido y en algunas mujeres todavía pueden producirse estrógenos endógenos. Esto podría ocasionar patrones impredecibles de sangrado.

Si ha olvidado tomar una dosis, ésta debe tomarse lo antes posible. Si han transcurrido más de 12 horas, el tratamiento debe continuarse con el comprimido siguiente sin tomar el olvidado. Puede aumentar la probabilidad de hemorragia intermenstrual o manchado.

Femoston 1/10 puede tomarse con independencia de los alimentos.

Población pediátrica:

No hay ninguna indicación relevante para el uso de Femoston 1/10 en la población pediátrica.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes
- Cáncer de mama conocido, sospechado o antecedentes del mismo.
- Tumores malignos conocidos o sospechados dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer endometrial)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- Neoplasias conocidas o sospechadas dependientes de progestágenos
- Hemorragia genital no diagnosticada
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Tromboembolismo venoso actual o previo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o de antitrombina, ver sección 4.4)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej., angina, infarto de miocardio)
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática, mientras que las pruebas de la función hepática no se hayan normalizado.
- Porfiria

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, la THR solamente se debe iniciar para síntomas que afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos, debe realizarse una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios, al menos anualmente, y la THR solamente debe mantenerse mientras que los beneficios superen los riesgos.

La evidencia es limitada con respecto a los riesgos asociados a la THR en el tratamiento de la menopausia precoz. Debido al nivel bajo de riesgo absoluto en las mujeres más jóvenes, sin embargo, el balance entre beneficios y riesgos puede ser más favorable para estas mujeres que para las mujeres de edad avanzada.

Exploración médica/segulimiento

Antes de iniciar o reinstaurar la THR se debe realizar una historia clínica personal y familiar completa. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis) debe tener en cuenta la historia clínica y las contraindicaciones y advertencias de empleo. Durante el tratamiento se recomiendan exámenes médicos regulares cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de cada mujer. Las mujeres deben ser advertidas de cuáles son los cambios en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera (ver Cáncer de mama más adelante). Las exploraciones, incluyendo técnicas de diagnóstico por imagen, p. ej., mamografía, deben realizarse de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada paciente.

Trastornos que requieren supervisión

Si está presente cualquiera de los trastornos siguientes, ha aparecido antes y/o se ha agravado durante el embarazo o el tratamiento hormonal previo, se supervisará estrechamente a la paciente. Se ha de tener en cuenta que estos trastornos pueden reaparecer o agravarse durante el tratamiento con Femoston ~~Geni~~ 1/10, sobre todo:

Ref.: MT280091/11 Reg. I.S.P. N° F-11942/07
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Motivos para suspender de inmediato el tratamiento

Se deberá suspender el tratamiento en caso de que aparezca una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Nueva aparición de cefalea de tipo migrañoso
- Embarazo

Hiperplasia y carcinoma endometrial

- En mujeres con útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial está aumentado si los estrógenos se administran solos durante periodos prolongados. El aumento comunicado del riesgo de cáncer endometrial entre las usuarias de estrógenos solos es 2 a 12 veces mayor, en comparación con las no usuarias, dependiendo de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógeno (ver sección 4.8). Después de interrumpir el tratamiento, el riesgo puede permanecer elevado durante un mínimo de 10 años.
- La adición de un progestágeno de forma cíclica durante al menos 12 días por ciclo de 28 días o el tratamiento combinado continuo de estrógeno-progestágeno en mujeres no hysterectomizadas puede impedir el exceso de riesgo asociado a la THR con sólo estrógenos.
- Se pueden producir hemorragias intermenstruales y manchado durante los primeros meses de tratamiento. Si las hemorragias intermenstruales o el manchado aparecen después de algún tiempo en tratamiento o continúan tras interrumpir el tratamiento, se debe investigar la causa. Esto puede incluir una biopsia endometrial para excluir una neoplasia maligna endometrial

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Cáncer de mama**

La evidencia global sugiere un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógeno-progestágeno combinado y también posiblemente THR con estrógeno solo, que es dependiente de la duración de la toma de la THR.

Tratamiento combinado de estrógeno y progestágeno

- Los resultados de un ensayo aleatorizado controlado con placebo, el estudio Women's Health Initiative (WHI), y de estudios epidemiológicos son consistentes con un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman THR combinado de estrógeno y progestágeno, que es evidente después de unos 3 años (ver sección 4.8).

Tratamiento con estrógeno solo

- En el ensayo WHI no se encontró aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que usaban THR con estrógeno solo. En estudios observacionales se ha notificado principalmente un pequeño aumento del riesgo de que se diagnostique cáncer de mama, el que es sustancialmente menor que el encontrado en usuarias de combinaciones de estrógeno-progestágeno (ver sección 4.8).

El exceso de riesgo comienza a ser aparente en los primeros años de uso, pero retorna al valor basal en unos años (cinco como máximo) después de suspender el tratamiento.

La THR, especialmente el tratamiento combinado estrógeno-progestágeno, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede afectar de forma adversa a la detección radiológica del cáncer de mama.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. El uso a largo plazo (al menos 5-10 años) de productos de la THR con sólo estrógenos se ha asociado a un ligero aumento del riesgo de cáncer de ovario (ver sección 4.8). Algunos ensayos, incluyendo el WHI, sugieren que el uso a largo plazo de la THR combinado puede conferir un riesgo similar, o algo menor (ver sección 4.8).

Tromboembolismo venoso

- La THR está asociado a un riesgo 1,3-3 veces mayor de desarrollar tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La incidencia de tal acontecimiento es más probable en el primer año de la THR que más tarde (ver sección 4.8).

Ref.: MT280091/11 Reg. I.S.P. N° F-11942/07
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Los pacientes con estados trombofílicos conocidos tienen un mayor riesgo de TEV y la THR puede suponer un riesgo añadido. Por tanto, la THR está contraindicado en estas pacientes (ver sección 4.3).
- Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos incluyen: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m²), embarazo/periodo posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.
- Como en todos los pacientes postoperatorios, se deben considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV después de cirugía. Si una inmovilización prolongada ha de seguir a cirugía electiva, se recomienda la suspensión temporal de la THR de 4 a 6 semanas antes de la cirugía. No se debe reinstaurar el tratamiento hasta que la mujer haya recuperado completamente la movilidad.
- En las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se puede proponer un cribado después de un asesoramiento cuidadoso con respecto a sus limitaciones (sólo una proporción de defectos trombofílicos son identificados por cribado).
- La THR está contraindicado si se identifica un defecto trombofílico en un miembro de la familia y/o si el defecto es "grave" (p. ej., deficiencias de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos).
- Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante crónico requieren una cuidadosa consideración de la relación beneficio-riesgo de utilizar THR.

Si se desarrolla TEV después de iniciar la terapia, se debe suspender el medicamento. Se debe indicar a las pacientes que contacten con su médico inmediatamente si experimentan un posible síntoma tromboembólico (p. ej., inflamación dolorosa en una de las piernas, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad arterial coronaria (EAC)

De los ensayos aleatorizados controlados no hay evidencia de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC que recibieron THR con estrógeno solo o combinado con estrógeno-progestágeno.

Tratamiento combinado de estrógeno y progestágeno

El riesgo relativo de EAC durante el uso de THR combinado de estrógeno y progestágeno está ligeramente aumentado. El valor inicial del riesgo absoluto de EAC es muy dependiente de la edad, por tanto, el número de casos adicionales de EAC debidos al empleo de estrógeno-progestágeno es muy bajo en las mujeres sanas próximas a la menopausia, pero aumentará con edad más avanzada.

Estrógeno solo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Los datos de ensayos aleatorizados y controlados no mostraron un riesgo aumentado de EAC en mujeres histerectomizadas que utilizaban tratamiento con estrógeno solo.

Accidente cerebrovascular isquémico

El tratamiento con sólo estrógeno y combinado con estrógeno-progestágeno está asociado a un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo relativo no se modifica con la edad o el tiempo desde la menopausia. Sin embargo, el riesgo basal de accidente cerebrovascular es muy dependiente de la edad, por tanto, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que usan THR aumentará con la edad (ver sección 4.8).

Otras condiciones

- Los estrógenos pueden ocasionar retención de líquidos y, por tanto, las pacientes con disfunción cardíaca o renal deben ser observadas cuidadosamente.
- En mujeres con hipertrigliceridemia preexistente se deberá realizar un estricto control durante el tratamiento sustitutivo con estrógenos u hormonas, puesto que se han descrito casos raros de elevaciones importantes de triglicéridos plasmáticos, dando lugar a pancreatitis, en mujeres con esta enfermedad y tratadas con estrógenos.
- Los estrógenos incrementan la globulina fijadora de hormonas tiroideas (TBG), lo que ocasiona un aumento de la hormona tiroidea total circulante, medido por el yodo unido a proteínas (PBI), los niveles de T4 (por columna o por radioinmunoanálisis) o los niveles de T3 (por radioinmunoanálisis). La captación de la T3 por resina está disminuida, reflejando la TBG elevada. Las concentraciones de T4 libre y T3 libre no se han alterado. Otras proteínas fijadoras pueden estar elevadas en suero, es decir la globulina fijadora de los corticoides (CBG), la globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG) ocasionando un aumento de los corticoesteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormonas biológicamente activas o libres no varían. Otras proteínas plasmáticas pueden estar aumentadas (sustrato de angiotensinógeno/renina, alfa-1-antitripsina y ceruloplasmina).
- El empleo de la THR no mejora la función cognitiva. Hay alguna evidencia de un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres que empiezan a utilizar THR combinado continuo o con sólo estrógeno después de los 65 años.
- Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con insuficiencia de lactasa de Lapp o con malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

Femoston 1/10 no es un anticonceptivo.

Información interna de Grünenthal Chilena, favor no eliminar
M08062011 – SmPC 21.09 2010

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

7 de 19

Ref.: MT280091/11 Reg. I.S.P. N° F-11942/07
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La eficacia de estrógenos y progestágenos puede ser disminuida:

- El metabolismo de estrógenos y progestágenos puede verse aumentado con el uso concomitante de sustancias conocidas por inducir enzimas metabolizadoras de medicamentos, específicamente las enzimas del P450 2B6, 3A4, 3A5, 3A7, como anticonvulsivantes (p. ej., fenobarbital, carbamazepina y fenitoína) y antiinfecciosos (p. ej., rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).
- Ritonavir y nelfinavir, aunque conocidos como inhibidores potentes de CYP450 3A4, A5, A7, por contraste tienen propiedades inductoras cuando se usan de forma concomitante con hormonas esteroideas.
- Los preparados de plantas medicinales que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos por la vía del CYP450 3A4.
- Clínicamente, un aumento del metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede producir una disminución del efecto y cambios en el perfil de sangrado uterino.

Los estrógenos pueden interferir con el metabolismo de otros fármacos:

Los estrógenos por sí mismos pueden inhibir las enzimas del CYP450 metabolizadoras de fármacos por inhibición competitiva. Esto se ha de considerar en especial para sustratos con un estrecho índice terapéutico, como

- ~~taecrolimo~~ **tacrolimús** y ciclosporina A (CYP450 3A4, 3A3)
- fentanilo (CYP450 3A4)
- teofilina (CYP450 1A2).

Clínicamente esto puede producir un aumento del nivel plasmático de las sustancias afectadas hasta concentraciones tóxicas. Por tanto, puede estar indicado monitorizar cuidadosamente el fármaco durante un período prolongado de tiempo y puede ser necesario disminuir la dosis de ~~taecrolimo~~ **tacrolimús**, fentanilo, ciclosporina A y teofilina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Femoston 1/10 no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Femoston 1/10, éste se deberá suspender de inmediato.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha en relación con la exposición involuntaria del feto a combinaciones de estrógenos y progestágenos indican que no hay efectos teratógenos ni fetotóxicos. No existen datos adecuados sobre la utilización de estradiol/didrogesterona en

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Femoston 1/10 no está indicado durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Femoston 1/10 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización son las siguientes:

Clase de órgano o sistema de MedDRA	Frecuentes \geq 1/100 a $<$ 1/10	Poco frecuentes \geq 1/1.000 a $<$ 1/100	Raras \geq 1/10.000 a $<$ 1/1.000	Muy raras $<$ 1/10.000
Infecciones e infestaciones		Candidiasis vaginal		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas		Aumento del tamaño de leiomioma		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		Depresión, influencia en la libido, nerviosismo		
Trastornos del sistema nervioso	Migraña, cefalea	Mareos		Corea
Trastornos oculares			Intensificación de la curvatura corneal, intolerancia a las lentes de contacto	

Ref.: MT280091/11 Reg. I.S.P. N° F-11942/07
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Clase de órgano o sistema de MedDRA	Frecuentes \geq 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes \geq 1/1.000 a < 1/100	Raras \geq 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1/10.000
Trastornos cardiacos				Infarto de miocardio
Trastornos vasculares		Tromboembolismo venoso*		Accidente cerebrovascular
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal, flatulencia			Vómitos
Trastornos hepatobiliares		Enfermedad de la vesícula biliar	Alteración de la función hepática, ocasionalmente con ictericia, astenia o malestar general y dolor abdominal.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Reacciones alérgicas cutáneas (p. ej., erupción, urticaria, prurito)		Angioedema, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular, cloasma o melasma, que pueden persistir cuando se interrumpe el fármaco.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres en las piernas	Dolor de espalda		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor/sensibilidad en las mamas, metrorragia y manchado posmenopáusic o, dolor pélvico	Erosión cervical uterina, secreción cervical, dismenorrea	Aumento del tamaño de las mamas, síndrome premenstrual	
Trastornos congénitos,				Agravamiento

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Clase de órgano o sistema de MedDRA	Frecuentes \geq 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes \geq 1/1.000 a < 1/100	Raras \geq 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1/10.000
familiares y genéticos				de la porfiria
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Astenia	Edema periférico		
Exploraciones complementarias	Aumento del peso, disminución del peso			

* ver a continuación para más información

Riesgo de cáncer de mama

- Se ha comunicado un aumento del riesgo de hasta 2 veces de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que toman tratamiento combinado de estrógenos y progestágenos durante más de 5 años.
- Cualquier aumento del riesgo en las usuarias de tratamiento con sólo estrógenos es sustancialmente menor que el observado en las usuarias de combinaciones de estrógenos y progestágenos.
- El nivel de riesgo depende de la duración del tratamiento (ver sección 4.4).
- Los resultados del mayor ensayo aleatorizado y controlado con placebo (estudio WHI) y del mayor ensayo epidemiológico (MWS) se presentan a continuación:

Million Women study – Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de empleo

Intervalo de edad (años)	Casos adicionales por 1.000 nunca usuarias de THS durante un periodo de 5 años ¹	Razón de riesgos e IC del 95%#	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95%)
THS con estrógeno solo			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Combinado de estrógeno y progestágeno			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

#Razón de riesgos globales. La razón de riesgos no es constante, pero aumentará con la duración creciente del uso.
Nota: La incidencia basal de cáncer de mama difiere por países en la UE, por tanto, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará de forma proporcional.

¹ Obtenido a partir de las tasas de incidencia basal en países desarrollados

Ref.: MT280091/11 Reg. I.S.P. N° F-11942/07
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Estudios WHI en los EE.UU. - Riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de empleo

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en el grupo placebo durante 5 años	Razón de riesgos e IC del 95%	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95%)
		EEC, estrógeno solo	
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0) ²
		EEC+MPA, estrógeno y progestágeno‡	
50-79	14	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

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

Riesgo de cáncer endometrial

Mujeres posmenopáusicas con útero

El riesgo de cáncer endometrial es aproximadamente de 5 por cada 1.000 mujeres con útero que no utilizan THR.

En las mujeres con útero no se recomienda la utilización de THR con estrógenos solos, pues el tratamiento aumenta el riesgo de cáncer endometrial (ver sección 4.4). Dependiendo de la duración del uso de estrógenos solos y de la dosis de estrógenos, el incremento del riesgo de cáncer endometrial en los estudios epidemiológicos varió entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados en cada 1.000 mujeres con edades entre 50 y 65 años.

La adición de un progestágeno a la terapia con estrógeno solo, durante al menos 12 días por ciclo, puede impedir este riesgo aumentado. En el estudio Million Women Study, el uso durante cinco años de THR (secuencial o continuo) combinado no aumentó el riesgo de cáncer endometrial (RR de 1,0 (0,8- 1,2)).

Cáncer de ovario

El uso a largo plazo de THR con sólo estrógeno y combinado con estrógeno y progestágeno se ha asociado a un ligero aumento del riesgo de cáncer de ovario. En el estudio Million Women Study, 5 años de THR dieron lugar a 1 caso adicional por 2.500 usuarias.

Riesgo de tromboembolismo venoso

² Estudio WHI en mujeres sin útero, que no presentaron aumento del riesgo de cáncer de mama

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

La THR está asociada a un aumento del riesgo relativo de 1,3-3 veces de desarrollar tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La incidencia de tal acontecimiento es más probable en el primer año de uso de la THR (ver sección 4.4). Los resultados de los estudios WHI se presentan a continuación:

Estudios WHI - Riesgo adicional de TEV durante 5 años de empleo

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en el grupo placebo durante 5 años	Razón de riesgos e IC del 95%	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THR
Estrógeno oral solo³			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 - 10)
Estrógeno-progestágeno oral combinado			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

Riesgo de enfermedad arterial coronaria

El riesgo de enfermedad arterial coronaria está ligeramente aumentado en las usuarias de THR combinado estrógeno-progestágeno mayores de 60 años (ver sección 4.4).

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso de tratamiento con estrógeno solo y estrógeno-progestágeno está asociado a un aumento del riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no está aumentado durante la utilización de THR.

Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración de uso, pero debido a que el riesgo basal es muy dependiente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular aumentará con la edad en mujeres que emplean THR (ver sección 4.4).

Estudios combinados WHI - Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico⁴ durante 5 años de empleo

Intervalo	Incidencia por 1.000	Razón de	Casos adicionales por
-----------	----------------------	----------	-----------------------

³ Estudio en mujeres sin útero

⁴ No se distinguió entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico

Ref.: MT280091/11 Reg. I.S.P. N° F-11942/07
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

de edad (años)	mujeres en el grupo placebo durante 5 años	riesgos e IC del 95%	1.000 usuarias de THS durante 5 años
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1-5)

Se han notificado otras reacciones adversas asociadas al tratamiento con estrógenos y progestágenos:

- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: Neoplasias dependientes de estrógenos, benignas y malignas, p. ej., cáncer endometrial, cáncer ovárico. Aumento del tamaño de las neoplasias dependientes de progestágenos (p. ej., meningioma)
- Trastornos del sistema inmunológico: Lupus eritematoso sistémico
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipertrigliceridemia
- Trastornos del sistema nervioso: Probable demencia, exacerbación de epilepsia
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Cambios fibroquísticos de la mama
- Trastornos vasculares: Tromboembolismo arterial
- Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis (en mujeres con hipertrigliceridemia preexistente)
- Exploraciones complementarias: Aumento de hormonas tiroideas totales
- Trastornos renales y urinarios: Incontinencia urinaria

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis con Femoston 1/10.

Tanto el estradiol como la didrogesterona son sustancias con baja toxicidad. Teóricamente, los síntomas náuseas, vómitos, somnolencia y mareos pueden presentarse en caso de sobredosis. Es poco probable que sea necesario un tratamiento sintomático específico. La información mencionada 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, preparados secuenciales. El código ATC es G03FB08.

Estradiol

El principio activo, ~~17 β~~ -estradiol, es química y biológicamente idéntico al estradiol endógeno humano.

Sustituye la pérdida de producción de estrógenos en mujeres menopáusicas y alivia los síntomas menopáusicos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

Didrogesterona

La didrogesterona es un progestágeno activo por vía oral que tiene una actividad comparable a la progesterona administrada por vía parenteral.

Debido a que los estrógenos promueven el crecimiento del endometrio, los estrógenos solos aumentan el riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial. La adición de un progestágeno reduce en gran medida el riesgo inducido por estrógenos de hiperplasia endometrial en mujeres no hysterectomizadas.

Información de los ensayos clínicos**• Alivio de los síntomas de deficiencia de estrógenos y patrones hemorrágicos:**

La hemorragia regular por privación ocurrió en el 76% de las mujeres, con una duración media de 5 días. La hemorragia por privación normalmente empezó, de media, el día 28 del ciclo. Apareció hemorragia intermenstrual y/o manchado en el 23% de las mujeres durante los tres primeros meses de tratamiento, y en el 15% durante los meses 10 - 12 de tratamiento. Se presentó amenorrea (falta de sangrado o manchado) en el 21% de los ciclos durante el primer año de tratamiento.

- El alivio de los síntomas climatéricos se consigue durante las primeras semanas de tratamiento.

• Prevención de la osteoporosis:

La deficiencia de estrógenos en la menopausia se asocia a un aumento del recambio óseo y a una reducción de la masa ósea. El efecto de los estrógenos sobre la densidad mineral ósea depende de la dosis. La protección parece ser eficaz mientras se continúa con el tratamiento. Después de interrumpir la THR, la masa ósea se pierde a un ritmo parecido al de las mujeres no tratadas.

Las pruebas del ensayo WHI y de los ensayos metaanalizados demuestran que el uso actual de la THR, solo o en combinación con un progestágeno, administrado predominantemente a mujeres sanas, reduce el riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y otras fracturas osteoporóticas. La THR también puede prevenir fracturas en mujeres con baja densidad ósea y/u osteoporosis diagnosticada, pero las pruebas son limitadas.

Con Femoston 1/10, el aumento de la DMO de la columna lumbar fue del 5,2% ± 3,8 % (media ± DE) y el porcentaje de mujeres sin cambio o aumento de la DMO de la columna lumbar fue del 93,0%. Femoston también tuvo efectos en la DMO de la cadera. El aumento después de dos años de tratamiento con Femoston 1/10 fue 2,7% ± 4,2 % (media ± DE) en el cuello del fémur, 3,5% ± 5,0% (media ± DE) en el

Ref.: MT280091/11 Reg. I.S.P. N° F-11942/07
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

trocánter y $2,7\% \pm 6,7\%$ (media \pm DE) en el triángulo de Ward. El porcentaje de mujeres que mantuvo o aumentó la DMO en las 3 zonas de la cadera después del tratamiento con Femoston 1/10 fue del 67-78%.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Estradiol:

- *Absorción*

La absorción de estradiol depende del tamaño de partícula: en contraste con el estradiol cristalino administrado por vía oral, que es pobremente absorbido, el estradiol micronizado es absorbido fácilmente desde el tracto gastrointestinal.

En las tablas siguientes se exponen los parámetros farmacocinéticos medios en estado estacionario de estradiol (E2), estrona (E1) y sulfato de estrona (E1S) para cada dosis de estradiol micronizado después de la administración de dosis múltiples:

Estradiol 1 mg

	E2	E1	E1S
	pg/ml	pg/ml	ng/ml
C_{máx}	71	310	9,3
C_{media}(*)	30,21	199	4,70

*: calculada como $AUC(0\text{-}\tau)/24$

- *Distribución*

Los estrógenos se encuentran en forma libre o bien débilmente unidos a la albúmina sérica por enlaces inespecíficos o unidos específicamente con alta afinidad a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). El porcentaje de unión a la SHBG varía entre 9 y 37% en las mujeres premenopáusicas y entre 23-53% en las posmenopáusicas que reciben estrógenos conjugados.

- *Metabolismo*

Después de la administración oral, el estradiol se metaboliza ampliamente. Los principales metabolitos no conjugados y conjugados son la estrona y el sulfato de estrona. Estos metabolitos pueden contribuir a la actividad estrogénica, bien directamente o bien después de la conversión a estradiol. El sulfato de estrona puede sufrir circulación enterohepática.

- *Eliminación:*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

En la orina, los compuestos principales son los glucurónidos de estrona y estradiol. La semivida de eliminación es de 10-16 h. Los estrógenos se excretan en la leche de mujeres lactantes.

- *Dependencias de la dosis y del tiempo*

Tras la administración oral diaria de Femoston, las concentraciones de estradiol alcanzaron un estado estacionario después de cinco días aproximadamente. En general, las concentraciones en estado estacionario parecen alcanzarse en 8 a 11 días de tratamiento.

Didrogesterona:

- o *Absorción*

Después de la administración oral, la didrogesterona es absorbida rápidamente con un $T_{m\acute{a}x}$ entre 0,5 y 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de la didrogesterona (dosis oral de 20 mg frente a 7,8 mg por perfusión intravenosa) es 28 %.

En la tabla siguiente se exponen los parámetros farmacocinéticos medios en estado estacionario de didrogesterona (D) y dihidrodidrogesterona (DHD) después de la administración de dosis múltiples de didrogesterona:

Didrogesterona 10 mg

	D	DHD
	ng/ml	ng/ml
C_{máx}	2,1	53,0
C_{media}(*)	7,7	322,0

*: calculada como $AUC(0-\tau)/24$

- *Distribución:*

Después de la administración intravenosa de didrogesterona, el volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente 1.400 L. Didrogesterona y DHD se unen a las proteínas plasmáticas en más de un 90%.

- *Metabolismo:*

Después de la administración oral, la didrogesterona es rápidamente metabolizada a DHD. Los niveles del metabolito activo principal 20 α -dihidrodidrogesterona (DHD) son máximos unas 1,5 horas postadministración. Las concentraciones plasmáticas de DHD son considerablemente mayores que las del fármaco original. Las relaciones del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de DHD frente a didrogesterona son del orden de 40 y 25, respectivamente. Las semividas terminales medias de la didrogesterona y la DHD oscilan entre 5 a 7 y 14 a 17 horas, respectivamente. Una característica común de todos los metabolitos determinados es la conservación de la configuración 4,6-dieno-

Ref.: MT280091/11 Reg. I.S.P. N° F-11942/07
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

3-ona del compuesto original y la ausencia de 17 α -hidroxilación. Esto explica la ausencia de efectos estrogénicos y androgénicos de la didrogesterona.

- **Eliminación:**

Después de la administración oral de didrogesterona marcada, un promedio del 63% de la dosis se excreta en la orina. El aclaramiento plasmático total es 6,4 L/min. A las 72 horas la excreción es completa. La DHD está presente en la orina, predominantemente como conjugado del ácido glucurónico.

- **Dependencias de la dosis y del tiempo**

La farmacocinética de dosis múltiples y únicas es lineal en el intervalo de dosis orales de 2,5 a 10 mg. La comparación de la cinética de dosis múltiples y únicas demuestra que la farmacocinética de la didrogesterona y DHD no cambia como resultado de administración repetida. El estado estacionario se alcanzó después de 3 días de tratamiento.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hay datos preclínicos de seguridad que pudieran ser relevantes para el médico prescriptor en la población diana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimidos recubiertos de color blanco: ~~lactosa monohidrato, hipromelosa, almidón de maíz, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, macrogel 400, dióxido de titanio, e.e.~~ **(Incluir listado cualitativo de acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario)**

Comprimidos recubiertos de color gris: ~~lactosa monohidrato, hipromelosa, almidón de maíz, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, macrogel 400, óxido de hierro negro, dióxido de titanio, e.e.~~ **(Incluir listado cualitativo de acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario)**

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMOSTON 1/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar por encima de 30 °C, protegido de la luz.
Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos vienen en envases blister de 28 comprimidos. Los blister están fabricados con PVC/aluminio o PVC/PVDC/aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

Cualquier producto no usado o material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

