

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bijuva 1 mg/100 mg cápsulas blandas

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene: 1 mg de estradiol (como estradiol hemihidrato) y 100 mg de progesterona.

Excipientes con efecto conocido: 0,042 mg de rojo Allura (E129).

Para obtener la lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda

Ovalada, opaca, rosa claro en un lado y rosa oscuro en el otro lado impreso "1C1" con tinta blanca. Tamaño ovalado aprox. 7,4 mm x 14,2 mm

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapia hormonal sustitutiva (THS) combinada continua para síntomas de deficiencia de estrógeno en mujeres postmenopáusicas con útero íntacto y con al menos 12 meses desde la última menstruación.

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Bijuva es una THS combinada.

La cápsula debe tomarse todos los días sin interrupción.

**Tome una cápsula cada noche con alimentos.**

Para el inicio y la continuación del tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo (ver también sección 4.4).

El tratamiento combinado continuo puede comenzar con Bijuva dependiendo del tiempo transcurrido desde la menopausia y la gravedad de los síntomas. Las mujeres que experimentan una menopausia natural deben comenzar el tratamiento con Bijuva 12 meses después de su última hemorragia menstrual natural. Para menopausia inducida por cirugía, el tratamiento puede comenzar inmediatamente. Las pacientes que cambian de un tratamiento secuencial o cíclico continuado deben completar el ciclo de 28 días y luego cambiar a Bijuva.

Las pacientes que cambian de otro tratamiento combinado continuo pueden comenzar el tratamiento en cualquier momento.

#### Dosis olvidada

Si se ha olvidado una dosis, debe tomarse lo antes posible. Si han transcurrido más de 12 horas, el tratamiento debe continuar con la siguiente cápsula sin tomar la cápsula olvidada. La probabilidad de sangrado o manchado puede aumentar.

#### Población pediátrica

Bijuva no está indicado en niños.

#### Forma de administración

Oral

### **4.3. Contraindicaciones**

- Cáncer de mama pasado, conocido o sospechado;
- Tumores malignos dependientes de estrógenos conocidos o sospechados (p. ej., cáncer de endometrio).
- Hemorragia genital sin diagnosticar;
- Hiperplasia de endometrio no tratada;
- Tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar);
- Trastornos trombofílicos conocidos (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S o 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 las pruebas de función hepática no hayan retornado a la normalidad;
- Porfiria;
- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo debe iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe de realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe de mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

Las pruebas referentes a los riesgos asociados con la THS en el tratamiento de menopausia prematura son limitadas. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres jóvenes, la relación beneficio-riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que para mujeres mayores.

#### Exploración médica y seguimiento

Antes de iniciar o de reinstaurar la THS, se debe realizar una historia médica personal y familiar

completa. Esta historia y las contraindicaciones y precauciones de empleo deben guiar la <sup>Confidencia</sup> exploración física (que incluirá la pelvis y las mamas). Durante el tratamiento, se recomienda realizar controles periódicos, con una frecuencia y naturaleza adaptadas a cada mujer. Debe indicarse a las mujeres qué cambios de las mamas han de notificar a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” a continuación). Se realizarán las pruebas pertinentes, incluidas técnicas de imagen adecuadas, p. ej. mamografía, según las prácticas de detección aceptadas en la actualidad, adaptadas a las necesidades clínicas de cada paciente.

#### Trastornos que requieren supervisión

Deberá vigilarse estrechamente a la paciente si está presente, se ha producido previamente y/o ha empeorado durante un embarazo o un tratamiento hormonal previo, cualquiera de los trastornos que se indican seguidamente. Debe tenerse en cuenta que estos trastornos pueden recidivar o agravarse durante el tratamiento con Bijuva, en concreto:

- Leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo tromboembólicos (ver más adelante)
- Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos, por ejemplo, familiares de primer grado con 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 más adelante)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

#### Razones para la suspensión inmediata del tratamiento

Deberá suspenderse el tratamiento si se descubre alguna contraindicación y en cualquiera de las siguientes situaciones:

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

#### Hiperplasia y carcinoma de endometrio

En mujeres con un útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio aumenta cuando

se administran estrógenos solos durante periodos prolongados. El aumento notificado del riesgo de <sup>Confidencia</sup> cáncer de endometrio entre las usuarias de estrógenos solos varía de 2 a 12 veces superior en comparación con las no usuarias, en función de la duración del tratamiento y la dosis del estrógeno (ver sección 4.8). Después de suspender el tratamiento, el riesgo puede permanecer elevado durante al menos 10 años.

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

Puede aparecer hemorragia por disrupción o manchado durante los primeros meses de tratamiento. Si la hemorragia por disrupción o el manchado aparecen tras llevar un tiempo en tratamiento, o continúan después de interrumpir el mismo, debe estudiarse la razón, lo que puede conllevar la realización de una biopsia de endometrio para excluir una lesión endometrial maligna.

### 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 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 unos 3 (1-4) años después (ver sección 4.8).

#### Terapia solo con estrógenos

El estudio WHI no encontró ningún aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas usando THS solo con estrógeno. La mayor parte de los estudios observacionales han notificado un ligero aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama que es inferior al 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 de la THS previa. Cuando la THS fue usada durante más de cinco años, el riesgo puede persistir más de 10 años.

La THS, especialmente el tratamiento combinado con estrógeno-progestágeno, incrementa la densidad de las imágenes de las mamografías, lo que puede dificultar la detección radiológica del cáncer de mama.

### Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. La evidencia epidemiológica de un gran metaanálisis sugiere un riesgo ligeramente mayor en las mujeres que toman THS estrógeno solamente o combinado estrógeno-progestágeno, que se hace evidente dentro de los 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento. Algunos otros estudios, incluido el estudio WHI, sugieren que el uso de THS combinados puede estar asociado con un riesgo similar o ligeramente menor (ver Sección 4.8).

### Tromboembolismo venoso

La THS se asocia a un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La aparición de uno de estos eventos es más probable en el primer año de THS que después.

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

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen el uso de estrógenos, la edad avanzada, la cirugía mayor, inmovilización prolongada, la obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), el embarazo / periodo post-parto, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el cáncer. No existe 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 la cirugía. En caso de inmovilización prolongada después de una intervención quirúrgica programada, se recomienda la interrupción temporal de la THS de 4 a 6 semanas antes de la operación. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa.

En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un pariente de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se puede ofrecer un cribado después de haber informado detalladamente de sus limitaciones (solo parte de los defectos trombofílicos se identifican con el cribado). Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es “grave” (p. ej. deficiencias de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de defectos) la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de la relación beneficio-riesgo del uso de THS.

Si el TEV aparece después del inicio del tratamiento, debe interrumpirse el fármaco. Se debe informar a los pacientes para que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si detectan un posible síntoma tromboembólico (p. ej., hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

### Enfermedad arterial coronaria (EAC)

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados no han mostrado evidencias de protección frente al

infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS con estrógeno solo o con combinación de estrógeno y progestágeno. Confidencia

### Terapia combinada estrógeno-progestágeno

El riesgo relativo de EAC durante el uso de estrógeno-progestágeno combinado en THS se incrementa ligeramente. Como el riesgo absoluto basal de EAC depende en gran medida de la edad, el número de casos adicionales de EAC debido al uso de estrógeno-progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará con la edad.

### Sólo estrógenos

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados no encontraron un mayor riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas que utilizan terapia solo con estrógenos.

### Accidente cerebrovascular isquémico

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

### Otras enfermedades

- Los estrógenos pueden producir retención de líquidos, por lo que debe vigilarse cuidadosamente a los pacientes con disfunción cardíaca o renal. Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deben ser vigiladas estrechamente durante la terapia de reemplazo estrogénica u hormonal sustitutiva, ya que se han notificado casos raros de aumentos significativos de los triglicéridos en plasma que dieron lugar a pancreatitis en esta condición en pacientes tratadas con estrógenos.
- Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario o adquirido.
- Los estrógenos aumentan los niveles de la globulina fijadora de tiroxina (TBG), produciendo un incremento de los niveles totales de hormona tiroidea circulante, medido por el yodo unido a proteínas (PBI), los niveles de T4 (cromatografía por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (radioinmunoensayo). La captación de resina T3 está disminuida, reflejando la elevación de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se alteran. Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en suero, tales como: la globulina de unión a corticoides (GBC), o la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), conduciendo a un incremento de los corticosteroides circulantes y de los esteroides sexuales, respectivamente. No se observan cambios en las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa. Otras proteínas plasmáticas pueden estar aumentadas (sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1 antitripsina y ceruloplasmina).

- El uso de THS no mejora la función cognitiva. Existen datos que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan la THS continua combinada o con estrógenos solos después de los 65 años.

#### - Elevaciones de ALT

- Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el virus de la hepatitis C (VHC) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Asimismo, en las pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir y con la pauta de glecaprevir/pibrentasvir. Ver sección 4.5.

#### Excipientes

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene rojo allura (E129). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción entre otros medicamentos y Bijuva.

Las interacciones de otros medicamentos con estradiol y progesterona se han estudiado ampliamente y están bien establecidas. Tanto los estrógenos como la progesterona se metabolizan a través del citocromo P450.

- **Efectos de otros medicamentos sobre Bijuva**

El metabolismo de los estrógenos y el de los progestágenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias inductoras de las enzimas metabolizadoras de fármacos, en concreto las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivantes (p. ej., fenobarbital, fenitoína, carbamacepina) y p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz y griseofulvina. Los preparados a base de plantas que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de estrógenos y progestágenos.

Ritonavir y nelfinavir, aunque conocidos como inhibidores fuertes, por el contrario exhiben propiedades inductoras cuando se utiliza concomitantemente con hormonas esteroideas.

Clínicamente, un aumento del metabolismo de estrógenos y progestágenos puede conducir a una disminución del efecto y cambios en el perfil de sangrado uterino.

Ketoconazol y otros inhibidores del CYP450-3A4 pueden aumentar la biodisponibilidad de la

progesterona. Tales interacciones pueden aumentar la incidencia de efectos adversos como náuseas, <sup>Confidencia</sup> sensibilidad en las mamas, dolores de cabeza asociados con la progesterona.

La progesterona puede elevar la concentración plasmática de ciclosporina.

- **Efectos de la THS con estrógenos sobre otros medicamentos**

Los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos han mostrado que disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina cuando se administra concomitantemente debido a la inducción de glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de convulsiones. Aunque la interacción potencial entre la terapia hormonal de sustitución y lamotrigina no se ha estudiado, se espera que exista una interacción similar, que puede conducir a una reducción en el control de convulsiones entre las mujeres que toman ambos medicamentos juntos.

### **Otras interacciones**

Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir y con la pauta de glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.4)

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Bijuva no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Bijuva, debe suspenderse su administración inmediatamente.

Los resultados de la mayor parte de los estudios epidemiológicos realizados hasta ahora en relación con la exposición fetal involuntaria a las combinaciones de estrógenos y progestágenos no han indicado un efecto teratogénico ni fetotóxico.

No hay datos adecuados sobre el uso de estradiol/progesterona en mujeres embarazadas.

### Lactancia

Bijuva no está indicado durante la lactancia.

### Fertilidad

Bijuva no está indicado en mujeres en edad fértil.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Bijuva no afecta a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con Bijuva más frecuentemente notificadas en los ensayos clínicos fueron sensibilidad en las mamas (10,4%), dolor de cabeza (3,4%), náuseas (2,2%), dolor pélvico (3,1%), hemorragia vaginal (3,4%) y secreción vaginal (3,4%).

**Incidencia de reacciones adversas emergentes relacionadas con el tratamiento que ocurren en ≥ 3% en 1 mg E2/100 mg P brazo de tratamiento y más comúnmente que con placebo (estudio TXC12-05)**

	1 mg de E2/ 100 mg P (N=415)	Placebo (N=151)
Sensibilidad mamaria	43 (10,4)	1 (0,7)
Dolor de cabeza	14 (3,4)	1 (0,7)
Náuseas	9 (2,2)	1 (0,7)
Dolor pélvico	13 (3,1)	0 (0)
Hemorragia vaginal	14 (3,4)	0 (0)
Secreción vaginal	14 (3,4)	1 (0,7)

Fuente: TXC12-05 CSR, Tabla 43

Abreviaturas: E2: 17β-estradiol; P: progesterona

##### b. Lista tabulada de reacciones adversas

Datos de estudios clínicos

La seguridad de las cápsulas de estradiol y progesterona se evaluó en un ensayo de 1 año, fase 3 que incluyó 1.835 mujeres postmenopáusicas (1.684 fueron tratadas con cápsulas de estradiol y progesterona una vez al día y 151 mujeres recibieron placebo. La mayoría de las mujeres (~70%) en los grupos de tratamiento activo fueron tratadas durante ≥ 326 días.

**La siguiente tabla detalla las reacciones adversas al tomar Bijuva 1 mg/100 mg.**

MedDRA	Muy	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
--------	-----	------------	-----------------	-------

Clasificación de órganos del sistema	Confidencia			
	frecuentes ≥ 1/10	≥ 1/100, < 1/10	≥ 1/1.000, < 1/100	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	
Trastornos del oído y el laberinto			Vértigo	
Trastornos endocrinos			Hirsutismo	
Trastornos oculares			Discapacidad visual	
Trastornos gastrointestinales		Distensión abdominal, dolor abdominal, náuseas	Malestar abdominal, sensibilidad abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, hiperfagia, boca seca, malestar oral, vómitos, disgeusia, flatulencia  Pancreatitis aguda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Escalofríos	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad	
Infecciones e Infestaciones			Gastroenteritis Forúnculo, infección vaginal Candidiasis vulvovaginal Infección micótica, Otitis media aguda	
Investigaciones		Aumento de Peso	Pérdida de Peso, tiempo de protrombina alargado, aumento	

			<p>de la proteína S,                  prueba de función                  hepática anormal,                  presión arterial                  anormal, aumento                  del fibrinógeno                  sanguíneo, aumento                  de la fosfatasa                  alcalina en la sangre,                  aumento del                  aspartato                  aminotransferasa,                  aumento de la                  alanina                  aminotransferasa,                  prolongación del                  tiempo de                  tromboplastina                  parcial activado</p>	<p>Confidencial</p>
--	--	--	---	---------------------

<b>MedDRA Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Muy frecuentes ≥ 1/10</b>	<b>Frecuentes ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Poco frecuentes ≥ 1/1,000, &lt; 1/100</b>	<b>Raras ≥ 1/10,000, &lt; 1/1,000</b>
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Retención de líquidos, hiperlipidemia, hiperfagia, hiperuricemia	
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo		Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético, dolor en extremidades, artralgia, espasmos musculares	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			Cáncer de mama, quistes anexos al útero	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, dolor de cabeza	Alteración en la atención, deterioro de la memoria, migraña con aura, parestesia, parosmia, somnolencia	
Trastornos psiquiátricos			Trastorno del sueño, sueños anormales, agitación, ansiedad,	

<b>MedDRA Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Muy frecuentes ≥ 1/10</b>	<b>Frecuentes ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Poco frecuentes ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>	<b>Raras ≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000</b>
			Depresión, insomnio, irritabilidad, cambios de humor, aumento de la libido	
Sistema reproductivo y trastornos mamarios	Sensibilidad mamaria	Dolor mamario, dolor pélvico, dolor/espasmo uterino, secreción vaginal, hemorragia por sangrado vaginal	Trastornos mamarios (calcificación, secreción, malestar, crecimiento, hinchazón, enfermedad fibroquística, dolor de pezón, neoplasia mamaria benigna, Trastornos uterinos/cervicales (displasia, pólipo, quiste, hemorragia uterina, leiomioma, pólipo uterino, sangrado), Hipertrofia endometrial, biopsia anormal, sofoco, metrorragia, hemorragia postmenopáusica, prurito vulvovaginal	
Trastornos cutáneos y subcutáneos		Acné, Alopecia	Piel seca, prurito, erupción cutánea, telangiectasia	
Trastornos vasculares			Hipertensión, tromboflebitis superficial	

### Riesgo de cáncer de mama

- Se notifica un riesgo de hasta 2 veces mayor de tener cáncer de mama diagnosticado en mujeres que toman terapia combinada estrógeno-progestágeno durante más de 5 años.
- El riesgo aumentado en las usuarias de tratamiento sólo con estrógeno es menor que el observado en las usuarias de combinaciones de estrógeno-progestágeno.
- El nivel de riesgo depende de la duración del tratamiento (ver sección 4.4).
- Se presentan estimaciones de riesgo absoluto basadas en los resultados del mayor estudio aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos (MWS).

– El mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos. Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de uso en mujeres con IMC 27 (KG/M2)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un período de 5 años* <sup>1</sup> (50-54 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman THS después de 5 años
<b>THS con estrógenos solo</b>			
50	9-13,3	1,2	2,7
<b>Estrógenos-progestágenos combinados</b>			
50-65	9-13,3	1,6	8
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.			

<sup>1</sup>Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m2)

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

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un período de 10 años (50-59 años) *	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman THS después de 10 años
<i>THS con estrógeno solo</i>			
50	26,6	1,3	7,1

		<i>Estrógenos-progestágenos combinados</i>	
50	26,6	1,8	20,8

\*Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

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

### Estudios WHI EN EE.UU. - riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Riesgo relativo y IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años (IC 95%)
<b>EEC estrógenos solos</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)* <sup>2</sup>
<b>EEC+MPA estrógeno y progestágeno‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

<sup>2</sup> estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostró un aumento en el riesgo de cáncer de mama

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

### Cáncer de endometrio

#### Mujeres postmenopáusicas con útero

El riesgo de cáncer de endometrio es de aproximadamente 5 de cada 1.000 mujeres con útero que no utiliza THS.

En mujeres con útero, no se recomienda el uso de THS con estrógenos solos ya que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4). Dependiendo de la duración del uso del estrógeno solo y de la dosis del estrógeno, el aumento del riesgo de cáncer de endometrio en estudios epidemiológicos varía de 5 a 55 casos adicionales diagnosticados por cada 1.000 mujeres de edades comprendidas entre los 50 y 65 años.

La adición de un progestágeno a una terapia con estrógenos solos, durante al menos 12 días por ciclo, puede evitar este incremento de riesgo. En el Million Women Study el uso de THS combinada (secuencial o continua) durante cinco años no aumentó el riesgo de cáncer de endometrio (RR de 1,0

(0,8-1,2)).

### 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 un mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario en mujeres en tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43; IC del 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 2.000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres serán diagnosticados en un periodo de 5 años.

### Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS se asocia a un aumento del riesgo relativo de TEV, es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, de 1,3 a 3 veces mayor. La aparición de uno de estos eventos es más probable en el primer año del uso de terapia hormonal (ver sección 4.4). Se presentan los resultados de los estudios WHI:

#### **Estudios WHI - Riesgo adicional de TEV en 5 años de uso**

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Riesgo relativo y IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
<b>Estrógenos solos orales*<sup>3</sup></b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Combinación de estrógeno-progestágeno oral</b>			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

<sup>3</sup>Estudio en mujeres sin útero

### **Riesgo de enfermedad arterial coronaria**

- El riesgo de enfermedad arterial coronaria es ligeramente mayor en usuarias de THS combinada con estrógeno-progestágeno mayores de 60 años (ver sección 4.4).

## Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

- El uso de terapias con estrógenos solos y con estrógeno-progestágeno está asociado a un aumento hasta 1,5 veces mayor de riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante el uso de THS.
- Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del uso, pero al ser el riesgo basal fuertemente dependiente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en usuarias de THS aumentará con la edad, ver sección 4.4.

## Estudios WHI combinados - riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico\* <sup>4</sup> en 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Riesgo relativo y IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

<sup>4</sup> No se diferenció entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico

Se han notificado otras reacciones adversas asociadas al tratamiento con estrógenos/ progestágeno:

- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular.
- Probable demencia en mayores de 65 años (ver sección 4.4).

## 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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es/>

## 4.9. Sobredosis

Tanto el estradiol como el progestágeno son sustancias con baja toxicidad. En caso de sobredosis se pueden dar los siguientes síntomas náuseas, vómitos, sensibilidad en las mamas, mareos, dolor abdominal, somnolencia/fatiga y sangrado por deprivación. Es poco probable que sea necesario cualquier tratamiento específico o sintomático.

La información antes mencionada también es aplicable para la sobredosis en niños.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

El código ATC es G03FA04 progesterona y estrógeno

#### Estradiol

El principio activo, sintético 17 $\beta$ -estradiol, es química y biológicamente idéntico al estradiol humano endógeno. Sustituye a la pérdida de producción de estrógenos en mujeres menopáusicas, y alivia los síntomas de la menopausia.

#### Progesterona

El principio activo, progesterona es un progestágeno natural, que es química y biológicamente idéntico a la progesterona humana endógena. A medida que los estrógenos promueven el crecimiento del endometrio, la no oposición a este efecto de los estrógenos aumentan el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer. La adición de un progestágeno reduce en gran medida el riesgo inducido por estrógenos de hiperplasia endometrial en mujeres no hysterectomizadas.

#### Eficacia clínica y seguridad

Bijuva (1 mg de estradiol/100 mg de progesterona) se evaluó en 726 mujeres postmenopáusicas que participaron en 1 estudio clínico de fase 3. Entre ellas, 141 mujeres fueron tratadas con 1 mg de estradiol/100 mg de progesterona y 135 recibieron placebo. La seguridad endometrial se evaluó en 268 mujeres durante un período de 1 año.

#### Alivio de los síntomas de deficiencia de estrógenos y modelos de sangrado

Durante las primeras semanas de tratamiento se logró aliviar los síntomas de la menopausia. En un estudio de 12 semanas, 1 mg de estradiol/100 mg de progesterona redujeron significativamente el número y la gravedad de los sofocos en comparación con placebo en las semanas 4 y 12.

En este estudio, se notificó amenorrea en el 82,6% de las mujeres que recibieron 1mg de estradiol / 100 mg de progesterona durante los meses 10 a 12. En el grupo de 1 mg estradiol/100 mg progesterona se notificó sangrado y/o manchado en el 30,1% de las mujeres durante los primeros 3 meses de tratamiento y por el 17,4% de las mujeres durante los meses 10 a 12.

#### Seguridad endometrial

Los efectos de 1 mg de estradiol/100 mg de progesterona (Bijuva) en el endometrio se evaluaron en el estudio de seguridad de 52 semanas. Durante el estudio, las evaluaciones de biopsias endometriales tomadas a los 12 meses o en la interrupción temprana del estudio revelaron 1 caso de hiperplasia endometrial simple sin atipia y no hubo cáncer de endometrio en mujeres que recibieron Bijuva (1 mg

de estradiol/ 100 mg de progesterona en cápsulas (N=1/268, 0,37%; 2 brazos IC 95% IC:1,83%).

También se notificaron cuatro (4) casos de endometrio proliferativo desordenado para las cápsulas de Bijuva 1 mg de estradiol/ 100 mg de progesterona).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### ABSORCIÓN

La absorción oral de estradiol y progesterona está sujeta al metabolismo de primer paso.

#### *Efecto de la alimentación*

La ingestión de alimentos concomitantes aumentó el grado de absorción (AUC) y la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) de la progesterona de Bijuva en relación con un estado de ayuno cuando se administra a una dosis de 100 mg. La ingestión de alimentos concomitantes no tuvo ningún efecto en el AUC de estradiol de Bijuva, pero la tasa de absorción de estradiol fue más rápida en condiciones de ayuno en comparación con alimentos. Los alimentos aumentaron la C<sub>max</sub> y el AUC de la progesterona en un 82% y 2,7 veces, respectivamente, en relación con el estado de ayuno.

Después de múltiples dosis de Bijuva (estradiol y progesterona) cápsulas, 1 mg/100 mg **tomados con alimentos**, la t<sub>max</sub> (el tiempo en que se alcanza la concentración máxima) para el estradiol es de aproximadamente 5h y aproximadamente 3 horas para la progesterona (Ver Tabla 2, a continuación). El estado estacionario de los componentes de estradiol y progesterona de Bijuva, así como el metabolito principal de estradiol, la estrona, se logra en un plazo de siete días.

**Parámetros farmacocinéticos medios (SD) en estado estacionario después de la administración de cápsulas que contienen 1 mg de estradiol/100 mg de progesterona en mujeres postmenopáusicas sanas (condiciones con alimentos, línea de base ajustada, en el día 7)**

	Bijuva	
Dosis	1 mg/100 mg	
(estradiol/progesterona)	Media (SD)	
Estradiol	N	
AUC <sub>0-τ</sub> (pg·h/mL)	20	772,4 (384,1)
C <sub>máx.</sub> (pg/mL)	20	42,27 (18,60)
C <sub>avg</sub> (pg/mL)	19	33,99 (14,53)
C <sub>trough</sub> (pg/mL)	20	28,63 (18,14)

$t_{\text{máx.}}$ (h)	19	4,93(4,97)
$t_{1/2}$ (h)*	19	26,47 (14,61)
<b>Estrona</b>		
$AUC_{0-\tau}$ (pg·h/mL)	20	4594 (2138)
$C_{\text{máx.}}$ (pg/mL)	20	238,5 (100,4)
$C_{\text{avg}}$ (pg/mL)	20	192,1 (89,43)
$C_{\text{trough}}$ (pg/mL)	20	154,9 (81,42)
$t_{\text{máx.}}$ (h)	20	5,45 (3,47)
$t_{1/2}$ (h)*	19	22,37 (7,64)
<b>Progesterona</b>		
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	20	18,05 (15,58)
$C_{\text{máx.}}$ (ng/mL)	20	11,31 (23,10)
$C_{\text{avg}}$ (ng/mL)	20	0,76 (0,65)
$C_{\text{trough}}$ (ng/mL)	20	0,17 (0,15)
$t_{\text{máx.}}$ (h)	20	2,64 (1,51)
$t_{1/2}$ (h)	18	9,98 (2,57)

\* $t_{1/2}$  efectiva calculada como  $24 \cdot \ln(2) / \ln(\text{ratio de acumulación} / (\text{ratio de acumulación} - 1))$  para sujetos con un ratio de acumulación  $> 1$ .

Abreviaturas:  $AUC_{0-\tau}$  = área bajo la curva de concentración vs tiempo dentro del intervalo de dosificación en estado estacionario,  $C_{\text{avg}}$  = concentración media en estado estacionario,  $C_{\text{max}}$  = concentración máxima, SD = desviación estándar,  $t_{\text{max}}$  = tiempo para alcanzar la concentración máxima,  $t_{1/2}$  = semivida.

### **Estradiol**

Estradiol se metaboliza ampliamente en la mucosa gastrointestinal durante la absorción oral y en el hígado. El estradiol oral se somete a un metabolismo extenso de primer paso en el hígado y tiene una biodisponibilidad absoluta de 5% a 10% de la dosis administrada. El estradiol oral presenta farmacocinética proporcional a dosis sobre el rango de dosis de hasta 4 mg.

### **Progesterona micronizada**

La progesterona administrada por vía oral se somete a un metabolismo extenso de primer paso en el hígado. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de la progesterona micronizada; la biodisponibilidad relativa de la progesterona oral en comparación con la progesterona intramuscular es de aproximadamente el 10%. La progesterona micronizada muestra dosis proporcional en la farmacocinética de 100 y 300 mg.

### Distribución

#### **ESTRADIOL**

El estradiol está altamente unido a proteínas (aproximadamente del 95% al 98%), de forma no específica a la albúmina sérica y específicamente a la globulina de las hormonas sexuales, la principal proteína de unión.

#### **PROGESTERONA**

La progesterona está ampliamente ligada a proteínas séricas (aproximadamente el 97%). Alrededor del 17% de la progesterona circulante está ligada con alta afinidad a la transcortina y el 80% con baja afinidad a la albúmina.

### Eliminación

Después de la dosis repetida con Bijuva (estradiol y progesterona) cápsulas, 1 mg/100 mg, la semivida de estradiol fue de aproximadamente 26 horas. La semivida de la progesterona, después de la dosificación repetida fue de aproximadamente 10 horas.

### Metabolismo

#### **ESTRADIOL**

Estradiol se somete a biotransformación hepática rápida y se convierte principalmente en estrona y estriol. Existe un sistema dinámico de conversión mutua entre estradiol, estrona y sulfato de estrona y sulfato de estradiol, que puede considerarse tanto metabolitos como precursores. Los estrógenos también se someten a recirculación enterohepática a través de conjugación de sulfato y glucuronida en el hígado, secreción biliar de conjugados en el intestino e hidrólisis en el intestino seguida de reabsorción.

#### **PROGESTERONA**

La progesterona es metabolizada principalmente por el hígado en gran parte a pregnanodioles y pregnanolonas. Los pregnanodioles y pregnanolonas se conjugan en el hígado a conjugados de glucurónido y de sulfato.

### Excreción

#### **ESTRADIOL**

Estradiol, estrona y estriol se excretan en la orina junto con conjugados de glucurónido y de sulfato.

## PROGESTERONA

Los conjugados de glucurónido y sulfato, metabolitos de progesterona se eliminan en la orina.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El estradiol es una sustancia bien conocida. Los estudios no clínicos no proporcionaron datos adicionales de relevancia para la seguridad clínica más allá de los ya incluidos en otras secciones de la ficha técnica.

Los datos preclínicos de la progesterona no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que el estradiol y la progesterona pueden suponer un riesgo para el medio ambiente acuático.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

La cápsula contiene:

Mono/diglicéridos de cadena media

Macroglicéridos de lauroilo 32

La cubierta de la cápsula contiene:

Gelatina 200 Bloom

Gelatina hidrolizada

Glicerina (E422)

Rojo Allura (E129)

Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión (Opacode® White WB) contiene:

Propilenglicol (E1520)

Dióxido de titanio (E171)

Ftalato de polivinilacetato

Polietilenglicol (E1521)

Hidróxido de amonio (E527)

### 6.2. Incompatibilidades

Ninguno

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura de conservación. Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de aluminio-PVC/PE/PCTFE de 28 u 84 cápsulas de gelatina blanda.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente. (Ver sección 5.3)

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**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

85.988

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

28/mayo/2021

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

01/2024

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