

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Velbienne 1 mg/2 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene: estradiol valerato 1 mg ( correspondiente a 0,764 mg de estradiol) y dienogest 2 mg.

Excipientes con efecto conocido: 58,22 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

Los comprimidos son redondos, rosa claro con un diámetro de 6 mm aproximadamente.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapia hormonal sustitutiva (THS) para los síntomas de déficit de estrógenos en mujeres posmenopáusicas desde hace más de 1 año.

La experiencia con el uso de este fármaco en mujeres mayores de 65 años es limitada.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Cómo empezar a tomar Velbienne 1 mg/2 mg

En mujeres que no están recibiendo THS o que se cambian desde otro medicamento para THS combinada continua, el tratamiento puede iniciarse en cualquier momento.

En mujeres que se cambian desde una pauta de THS secuencial continua, el tratamiento debe iniciarse el día siguiente a la terminación del tratamiento anterior.

En mujeres que se cambian desde una pauta de THS cíclica, el tratamiento debe iniciarse el día siguiente al período libre de tratamiento.

Se toma un comprimido una vez al día. Cada envase blíster contiene comprimidos para 28 días de tratamiento.

##### Forma de administración

Para uso oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros, con algo de líquido. El tratamiento es continuo, lo que significa que el siguiente envase se inicia inmediatamente, sin descansos. Los comprimidos se deben tomar

preferiblemente a la misma hora cada día. En caso de olvido de la toma de un comprimido, debe tomarse antes posible. Si han transcurrido más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. En caso de olvido de varios comprimidos, se puede producir una hemorragia.

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos, deberá tomarse la dosis mínima eficaz durante el periodo de tiempo más breve posible (ver sección 4.4).

#### Información adicional sobre poblaciones especiales

##### Pacientes pediátricos

Velbienne 1 mg/2 mg está contraindicado para su uso en niños y adolescentes.

##### Pacientes de edad avanzada

No hay datos que conduzcan a un ajuste de la dosis en pacientes mayores. En mujeres de 65 años en adelante ver sección 4.4.

##### Pacientes con insuficiencia hepática.

Velbienne 1 mg/2 mg no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática.

Velbienne 1 mg/2 mg está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves (ver sección 4.3).

##### Pacientes con insuficiencia renal.

Velbienne 1 mg/2 mg no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en esta población de pacientes.

### 4.3. Contraindicaciones

- Presencia, antecedentes o sospecha de cáncer de mama Tumores malignos dependientes de estrógenos conocidos o sospechados (p. ej., cáncer de endometrio).
- Hemorragia genital no diagnosticada.
- Hiperplasia de endometrio no tratada.
- Tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolismo 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).
- Patología hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no se normalicen.
- Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes listados en sección 6.1
- Porfiria.

### 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. La THS solo debe mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

La evidencia sobre los riesgos asociados a la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres jóvenes, el balance beneficio-riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que en mujeres mayores.

#### Exploración médica y seguimiento

Antes de iniciar o reinstaurar la terapia hormonal sustitutiva, se debe realizar un historial médico personal y familiar completo. Este historial y las contraindicaciones y precauciones de empleo deben guiar la 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 más adelante el epígrafe “cáncer de mama”). Se realizarán las pruebas pertinentes, incluida la de mamografía, de acuerdo con las prácticas de detección aceptadas en la actualidad, y 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 a continuación. Debe tenerse en cuenta que estos trastornos pueden recidivar o agravarse durante el tratamiento con Velbienne, en concreto:

- Leiomioma (mioma uterino) o endometriosis.
- Factores de riesgo de trastornos tromboembólicos (ver más adelante).
- Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos, p. ej., pariente 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 o 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 endometrial

- Cuando se administran estrógenos solos durante períodos prolongados aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma en mujeres con el útero intacto. El aumento notificado del riesgo de cáncer endometrial en usuarias de estrógenos solos es de 2 a 12 veces mayor que en 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 un progestágeno cíclicamente durante al menos 12 días por 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 y 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 causa, lo que puede conllevar la realización de una biopsia de endometrio para excluir una lesión endometrial maligna.

#### Cáncer de mama

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

#### Terapia combinada con estrógeno-progestágeno

- Un ensayo clínico randomizado 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 mujeres que toman estrógenos progestágenos combinados como THS, que se manifiesta alrededor de 3 (1-4) años después (ver sección 4.8).

### Terapia con estrógenos solos

- En el estudio WHI no se encontró un aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que usaban THS con estrógenos solos. Los estudios observacionales han notificado, principalmente, un ligero aumento del riesgo de diagnosticarse cáncer de mama, que es menor que el riesgo encontrado en usuarias de combinaciones de estrógeno-progestágeno (ver sección 4.8).

Los resultados de un metaanálisis a gran escala mostraron que, después de suspender el tratamiento, el aumento de riesgo disminuirá con el tiempo y el tiempo necesario para volver a los valores iniciales depende de la duración del uso previo de la a THS. Cuando se haya usado THS durante más de cinco años, el riesgo puede persistir más de 10 años. 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 se produce con mucha 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.

Otros estudios, incluido el estudio WHI, sugieren que el uso de THS combinada puede asociarse a un riesgo similar o ligeramente inferior (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 uso de THS (ver sección 4.8).
- Los pacientes con trastornos trombofílicos conocidos tienen un riesgo mayor de TEV y la THS puede incrementar este riesgo. Por tanto, la THS está contraindicada en estos pacientes (ver sección 4.3).
- Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), embarazo/ periodo post-parto, lupus eritematoso sistémico (LES) y 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 cirugía electiva, 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).
- La THS está contraindicada si se identifica un defecto trombofílico con segregación trombótica en miembros de la familia o si el defecto es “grave” (p. ej. deficiencias de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de defectos).
- Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante crónico requieren una consideración cuidadosa de la relación beneficio-riesgo del uso de THS.

- Si el TEV aparece después del inicio del tratamiento, debe interrumpirse la administración del 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 combinaciones de estrógeno-progestágeno o con estrógeno solo.

#### Terapia combinada con estrógeno-progestágeno

El riesgo relativo de EAC durante el uso de THS combinada con estrógeno-progestágeno aumenta ligeramente. El riesgo basal absoluto de EAC es altamente dependiente de la edad, por lo que el número de casos adicionales de EAC debidos al uso de estrógeno-progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará en edades más avanzadas.

#### Estrógenos solos

Según datos controlados randomizados, no existe un aumento del riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas usuarias de terapia con estrógenos solos.

#### Accidente cerebrovascular isquémico

Los tratamientos con estrógeno-progestágeno combinados y con estrógenos solos están asociados a un riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces mayor. 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 es altamente dependiente 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 causar retención de líquidos, y por lo tanto, las pacientes con disfunción renal o cardíaca deben ser observadas cuidadosamente. Las pacientes con insuficiencia renal terminal deben ser estrechamente vigiladas ya que es de esperar un incremento de los niveles circulantes de los principios activos de valerato de estradiol y dienogest .

- Las mujeres con hipertrigliceridemia previa deben ser vigiladas estrechamente durante la terapia hormonal sustitutiva o estrogénica sustitutiva, ya que se han notificado casos excepcionales de aumentos significativos de los triglicéridos en plasma que dieron lugar a pancreatitis en pacientes tratadas con estrógenos.
- Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.
- Los estrógenos provocan un aumento de la globulina transportadora de tiroxina (TBG), lo que produce un aumento de la hormona tiroidea circulante total, medido por el yodo unido a proteínas (PBI), los niveles de T4 (por columna o radioinmunoensayo ) o los niveles de T3 (por radioinmunoensayo ). Se reduce la captación de resina T3, lo que refleja la elevación de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se alteran. Pueden aumentar otras proteínas transportadoras en el suero, a saber, la globulina transportadora de corticoides (CBG) y la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que produce un aumento de los corticosteroides y los esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormonas activas libres o biológicas no se alteran. Pueden aumentar otras proteínas del plasma (sustrato de angiotensinógeno/renina, alfa-I-antitripsina, 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.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

#### Elevaciones de ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones del virus de la hepatitis C (VHC) con el régimen combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con y sin ribavirin, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los CHC. Además, también en los pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, se observaron elevaciones de ALT en las mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los CHC. Las mujeres que utilizaban medicamentos que contenían estrógenos distintos del etinilestradiol, como el estradiol y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirin, tenían una tasa de elevación de ALT similar a las que no recibían ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de mujeres que tomaban estos otros estrógenos, se justifica la precaución en la coadministración con los siguientes regímenes farmacológicos combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirin, glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Ver sección 4.5.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa,) deficiencia total de lactosa o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

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

Nota: Se debe consultar la información de prescripción de medicación concomitante para identificar posibles interacciones.

#### Efectos de otros medicamentos sobre Velbienne

##### Sustancias que aumentan el aclaramiento de las hormonas sexuales (eficacia reducida debido a la inducción enzimática), e-g.:

El metabolismo de los estrógenos y dienogest puede aumentar con el uso concomitante de sustancias inductoras de las enzimas metabolizadoras de fármacos, en concreto las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivos (p. ej., barbitúricos, fenitoína, primidona, carbamazepina) y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz), y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcabazepina, topiramato y productos que contienen el remedio herbal Hierba de San Juan (*hypericum perforatum*).

Clinicamente, un incremento del metabolismo de estrógenos y dienogest puede ocasionar una disminución del efecto y cambios en el perfil del sangrado uterino.

La inducción de enzimas se puede observar después de unos días de tratamiento. La inducción máxima de la enzima generalmente se observa en unas pocas semanas. Después del cese del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse durante aproximadamente 4 semanas.

##### Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de las hormonas sexuales:

Cuando se administra conjuntamente con hormonas sexuales, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, incluidas las combinaciones con inhibidores del VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas del estrógeno o dienogest o ambos. En algunos casos, el efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante.

Por lo tanto, se debe consultar la información de prescripción de medicamentos para el VIH / VHC administrados conjuntamente para identificar posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada.

#### Sustancias que disminuyen el aclaramiento de las hormonas sexuales (inhibidores enzimáticos):

Inhibidores potentes y moderados del CYP3A4, como antifúngicos azólicos (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y el zumo de pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógeno o dienogest, o ambos.

#### Efecto con estrógenos sobre otros medicamentos

Se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina cuando se administran conjuntamente debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de las convulsiones. Aunque no se ha estudiado la posible interacción entre la terapia hormonal sustitutiva y la lamotrigina, es de esperar que exista una interacción similar, lo que puede dar lugar a una reducción del control de las convulsiones entre las mujeres que toman conjuntamente ambos medicamentos.

#### Interacciones farmacodinámicas

Durante los ensayos clínicos con el régimen farmacológico combinado contra el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirin, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los CHC. Además, también se observaron elevaciones de ALT en mujeres que usaban medicamentos que contienen etinilestradiol, como los CHC, con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

Las mujeres que utilizaban medicamentos que contenían estrógenos distintos del etinilestradiol, como el estradiol y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirin, tenían una tasa de elevación de ALT similar a las que no recibían ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de mujeres que tomaban estos otros estrógenos, se debe tener precaución en la coadministración con los siguientes regímenes farmacológico combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirin y también con el régimen con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.4).

#### Otras formas de interacción

##### Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides sexuales puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluidos los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (portadoras), p. globulina de unión a corticosteroides y fracciones de lípidos / lipoproteínas, parámetros del metabolismo de carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente permanecen dentro del rango normal de laboratorio. Para obtener más información, consulte la sección 4.4, "Otras condiciones".

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

### Embarazo

Velbienne no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo mientras se está tomando Velbienne, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento.



No hay datos clínicos disponibles sobre embarazos en los que haya habido exposición a dienogest. Los estudios en animales no han mostrado toxicidad sobre la reproducción lo que podría estar relacionado con los efectos progestagénicos de dienogest (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos hasta ahora, en relación con la exposición fetal inadvertida a combinaciones de estrógenos con otros progestágenos, no han indicado un efecto teratogénico ni fetotóxico.

#### Lactancia

Velbienne no está indicado durante la lactancia.

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

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en usuarias de Velbienne.

### 4.8. Reacciones adversas

La siguiente tabla (Clasificación por órganos y sistemas MedDRA v. 8.0) muestra las frecuencias de los efectos adversos de Velbienne. Estas frecuencias se basan en la frecuencia de los efectos adversos detectados en cuatro estudios clínicos fase III (n=538 mujeres) y se consideran como posiblemente relacionados con el tratamiento con Velbienne.

| <b>Clasificación por órganos y sistemas<br/>MedDRA versión 8.0</b> | <b>Frecuentes<br/>(≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b> | <b>Poco frecuentes<br/>(≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                       |                                             | Aumento en el peso corporal                                                                                              |
| Trastornos psiquiátricos                                           |                                             | Depresión<br>Anorexia nerviosa<br>Agresividad<br>Somnolencia<br>Insomnio nervioso<br>Anorgasmia<br>Disminución de libido |
| Trastornos del sistema nervioso                                    | Cefalea                                     | Migraña<br>Mareo<br>Parestesia<br>Hipercinesia                                                                           |
| Trastornos vasculares                                              |                                             | Trombosis venosa (dolor en las piernas)<br>Tromboflebitis<br>Hipertensión<br>Epistaxis                                   |
| Trastornos gastrointestinales                                      | Náuseas                                     | Dolor abdominal<br>Diarrea<br>Vómitos<br>Meteorismo<br>Boca seca                                                         |
| Trastornos hepatobiliares                                          |                                             | Dolor hepático                                                                                                           |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                      |                                             | Psoriasis<br>Acné<br>Prurito                                                                                             |

|                                                                   |                                                                                                                                         |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   |                                                                                                                                         | Sudación excesiva<br>Piel seca                                                       |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |                                                                                                                                         | Dolor muscular<br>Calambres en las piernas                                           |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                   | Sangrado vaginal o uterino, incluyendo manchado (irregularidades que disminuyen con tratamiento continuado)<br>Dolor mamario<br>Sofocos | Alteraciones del endometrio<br>Candidiasis Vaginal<br>Dismenorrea<br>Prurito genital |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |                                                                                                                                         | Edema generalizado/edema facial<br>Fatiga                                            |

### Riesgo de cáncer de mama

En mujeres que toman terapia combinada con estrógeno-progestágeno durante más de 5 años se ha notificado un riesgo hasta 2 veces mayor de diagnosticar cáncer de mama.

El aumento del riesgo en usuarias de terapia con estrógenos solos es menor que el observado en usuarias de combinaciones de estrógenos y progestágenos.

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

Se presentaron las estimaciones de los cálculos del riesgo absoluto basada en los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) el mayor meta-análisis de estudios epidemiológicos prospectivos.

### **Mayor meta-análisis de estudios epidemiológicos prospectivos**

#### **Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de uso en mujeres con un IMC de 27 (Kg/m<sup>2</sup>)**

| Edad de comienzo con TSH(años)                                                                                                                                                                                                                                                             | Incidencia: Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que nunca han sido usuarias de THS en un periodo de 5 años (50-54 años)** | Relación del riesgo | Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS después de 5 años (IC 95%) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>THS con estrógenos solos</b>                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                |                     |                                                                             |
| 50                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 13,3                                                                                                                           | 1,2                 | 2,7                                                                         |
| <b>Combinación de estrógeno-progestágeno</b>                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                |                     |                                                                             |
| 50                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 13,3                                                                                                                           | 1,6                 | 8,0                                                                         |
| * Procedente de rangos de incidencias en Inglaterra en 2015, en mujeres con un IMC de 27 (Kg/m <sup>2</sup> ).<br>Nota: Dado que la incidencia basal de cáncer de mama difiere en cada país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente. |                                                                                                                                |                     |                                                                             |

#### **Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 10 años de uso en mujeres con un IMC de 27 (Kg/m<sup>2</sup>)**

| Edad de comienzo con TSH (años)                                                                                                                                                                                                                                                                    | Incidencia por cada 1.000 mujeres que nunca han sido usuarias de THS en un periodo de 10 años (50-59 años)* | Ratio del riesgo | Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS después de 10 años |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>THS con estrógenos solos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |                  |                                                                     |
| 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 26,6                                                                                                        | 1,3              | 7,1                                                                 |
| <b>Combinación de estrógeno-progestágeno</b>                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                             |                  |                                                                     |
| 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 26,6                                                                                                        | 1,8              | 20,8                                                                |
| * Procedente de rangos de incidencias basales en Inglaterra en 2015, en mujeres con un IMC de 27 (Kg/m <sup>2</sup> ).<br>Nota: Dado que la incidencia basal de cáncer de mama difiere en cada país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente. |                                                                                                             |                  |                                                                     |

### **Estudios WHI en EEUU – Riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de uso**

| Rango de edad (años) | Incidencia por cada | Relación del riesgo y | Casos adicionales por |
|----------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|
|----------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                             |                 |                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años | IC 95%          | 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)*                                  |
| <b>EEC+MPA estrógeno + progestágeno<sup>1</sup> #</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                             |                 |                                               |
| 50-79                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 17                                          | 1,2 (1,0 – 1,5) | +4 (0 – 9)                                    |
| EEC: estrógenos equinos conjugados; MPA: acetato de medroxiprogesterona<br>* Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostró un aumento en el riesgo de cáncer de mama<br># 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. |                                             |                 |                                               |

### Riesgo de 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 utilizan 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 en 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 5 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 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, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres 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 | Relación del riesgo y 95% IC | Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años (IC 95%) |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Estrógenos solos orales*</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)                                                          |

\* 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\* en 5 años de uso**

| Rango de edad (años) | Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años | Relación del riesgo y 95% IC | Casos adicionales por cada 1.000 usuarias. (95% CI) |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 50-59                | 8                                                               | 1,3 (1,1 – 1,6)              | 3 (1 - 5)                                           |

\* No se diferenció entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico

Se han descrito otras reacciones adversas en relación con tratamientos con asociaciones de estrógeno/progestágeno:

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

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema (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**

Los estudios de toxicidad aguda indicaron que incluso en el caso de ingesta inadvertida de un múltiplo de la dosis terapéutica, no cabe esperar riesgo de toxicidad aguda. La sobredosis puede producir náuseas y vómitos y causar hemorragia por privación en algunas mujeres. No existe un antídoto específico.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas, código ATC: G03FA

Estradiol valerato:

El ingrediente activo, 17 $\beta$ -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 de la menopausia.

#### Dienogest:

El ingrediente activo es un derivado de nortestosterona, con una afinidad in vitro por el receptor de progesterona 10-30 veces menor en comparación con otros progestágenos sintéticos. Los datos in vivo en animales demostraron una fuerte actividad progestacional. Dienogest no tiene actividad androgénica, mineralocorticoide o glucocorticoide significativa in vivo.

Puesto que los estrógenos favorecen el engrosamiento del endometrio, la falta de oposición estrogénica aumenta el riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial. La adición de un progestágeno reduce significativamente, el riesgo inducido por estrógenos de hiperplasia endometrial en mujeres no hysterectomizadas.

#### Información de ensayos clínicos

- .
- Durante las primeras semanas del tratamiento, se logró un alivio de los síntomas menopáusicos.
- Durante los meses 10-12 del tratamiento se observó amenorrea en el 89% de las mujeres. En el 27,1 % de las mujeres apareció hemorragia por disrupción y/o manchado durante los tres primeros meses de tratamiento, y en el 11 % durante los meses 10-12 de tratamiento.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

- Estradiol valerato

#### Absorción:

Tras su administración oral, el estradiol valerato se absorbe completamente. La descomposición en estradiol y ácido valérico tiene lugar durante la absorción por la mucosa intestinal o durante el proceso de primer paso hepático.

Las concentraciones séricas máximas de estradiol de 21 pg / ml se alcanzan aproximadamente 6 horas después de la administración única de valerato de estradiol 1 mg / Dienogest 2 mg.

#### Distribución:

El estradiol se fija de forma no específica a las proteínas plasmáticas y específicamente a las SHBG. Solo alrededor del 1 – 2 % del estradiol circulante está presente en forma de esteroides libres, el 40 – 45 % está unido a SHBG. El volumen aparente de distribución de estradiol después de una única administración intravenosa es de alrededor de 1 L/kg.

#### Biotransformación:

La escisión en estradiol y ácido valérico da lugar al estradiol natural y sus metabolitos estrona y estriol. El ácido valérico sufre una metabolización muy rápida. Tras su administración oral, el 3-6 % está biodisponible como estradiol.

#### Eliminación:

La vida media plasmática del estradiol circulante es de aproximadamente 90 minutos. Sin embargo, después de la administración oral, la situación difiere. Debido a la gran reserva circulante de sulfatos de estrógeno y glucurónidos, así como a la recirculación enterohepática, la vida media terminal del estradiol después de la administración oral representa un parámetro compuesto que depende de todos estos procesos y está en el rango de aproximadamente 13-20 h.

Sus metabolitos se excretan principalmente por la orina, solo aproximadamente el 10% se excreta por las heces.

#### Condiciones del estado estacionario

. Tras la administración diaria, los niveles plasmáticos aumentan aproximadamente 2,2 veces, alcanzando las condiciones del estado estacionario después de 4-7 días de tratamiento. Las concentraciones plasmáticas valle, máxima y media de estradiol en estado estacionario son 21 pg/ml, 43 pg/ml, y 33 pg/ml, respectivamente. La farmacocinética del estradiol está influenciada por los niveles de SHBG.

- **Dienogest**

#### Absorción:

Dienogest administrado por vía oral se absorbe de forma rápida y prácticamente completa. Se alcanza un pico plasmático máximo de 49 ng/ml de dienogest al cabo de 1,5 horas de una única ingesta de Estradiol Valerato 1 mg / Dienogest 2 mg. La biodisponibilidad es, aproximadamente, 91 %. La farmacocinética de dienogest es proporcional a la dosis dentro de un rango de 1 – 8 mg.

#### Distribución:

Dienogest se fija a albúmina plasmática, y no se fija a SHBG o a CBG. Un 10 % del total de la concentración plasmática está presente en forma de esteroides libres, el 90% está unido a albúmina de forma no específica. El volumen de distribución aparente (Vd/F) de dienogest es de 51 L en mujeres postmenopáusicas.

#### Biotransformación:

Dienogest se metaboliza, casi completamente, por las rutas metabólicas de los esteroides (hidroxilación y conjugación), principalmente por CYP3A4. Los metabolitos farmacológicamente inactivos se excretan rápidamente, lo que resulta en dienogest como la fracción principal en plasma que representa aproximadamente el 50% de los compuestos circulantes derivados de dienogest. El aclaramiento total después de la administración intravenosa de 3H-dienogest se calculó como 5,1 l/h.

#### Eliminación

La semivida de eliminación de dienogest es de 10,5 horas en mujeres postmenopáusicas después de una administración de Estradiol Valerato 1 mg/ Dienogest 2 mg. Dienogest se excreta por orina / heces en forma de metabolitos en una proporción de 3:1 aproximadamente tras la administración oral de 0,1 mg/kg. La semivida de eliminación por excreción urinaria es de 14 horas. Tras la administración oral, aproximadamente el 86% de la dosis administrada se elimina en los siguientes 6 días, la mayoría a las 24 horas, principalmente por la orina.

#### Condiciones del estado estacionario

La farmacocinética de dienogest no está influenciada por los niveles de SHBG. Tras la ingestión diaria, los niveles plasmáticos se incrementan 1,3 veces alcanzando los niveles de estado estacionario después de los 3



– 4 días de tratamiento. La farmacocinética de dienogest después de dosis repetidas de Estradiol Valerate 1 mg/Dienogest 2 mg se puede predecir a partir de la farmacocinética de una dosis única. Las concentraciones plasmáticas de dienogest mínimas, máximas y medias en estado estacionario son alrededor de 10 ng/ml, 63 ng/ml y 25 ng/ml respectivamente.

La farmacocinética de dienogest no está influenciada por los niveles de SHBG.

No se dispone de información farmacocinética sobre Velbienne en pacientes con insuficiencia renal o hepática

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estradiol Valerato: el perfil de toxicidad del estradiol es bien conocido. No hay datos preclínicos de relevancia para el prescriptor adicionales a los ya incluidos en otras secciones de la ficha técnica.

Dienogest: los datos preclínicos de seguridad no revelan riesgos especiales para el ser humano basándose en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis única, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad en la reproducción y desarrollo.

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato  
Almidon de maíz  
Almidon de maíz pregelatinizado  
Povidona K30 (E1201)  
Estearato de magnesio (E572)

Recubrimiento:

Alcohol polivinílico (E1203)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol/PEG 3350 (E1521)  
Talco (E553b)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro negro (E172)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede

### 6.3. Periodo de validez

3 años

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para proteger de la luz.

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

Blister de PVC/PVDC/aluminio

Envases conteniendo 28, 3 x 28, o 6 x 28 comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

Ninguna especial.

Los medicamentos no utilizados o residuos deben eliminarse de acuerdo a los requerimientos locales.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EXELTIS HEALTHCARE, S.L.

Avenida de Miralcampo, 7.

Polígono Industrial Miralcampo.

19200 Azuqueca de Henares.

Guadalajara. España

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

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

Noviembre 2017

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

Septiembre 2025