

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Perifem 2 mg/10 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Comprimidos blancos: cada comprimido contiene 2 mg de Valerato de estradiol
Comprimidos azules: cada comprimido contiene 2 mg de Valerato de estradiol y 10 mg de Medroxiprogesterona acetato.

Excipiente(s) con efecto conocido

Comprimidos blancos: 86,62 mg de lactosa monohidrato.
Comprimidos azules: 72 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos: comprimidos de color blanco a casi blanco, no recubiertos, redondos, convexos y ranurados codificados con la letra “D” y de 7 mm de diámetro.
Comprimidos azules: comprimidos de color azul claro, redondos y planos, con los bordes biselados y de 7 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapia hormonal sustitutiva (THS) de los síntomas de deficiencia de estrógenos asociados a la menopausia natural o quirúrgicamente inducida, en mujeres con útero intacto.

4.2. Posología y forma de administración

Vía oral

Posología

Perifem 2 mg/10 mg comprimidos es una preparación cíclica bifásica de estrógeno-progestágeno de 21 comprimidos. La dosis es según el envase calendario, 1 comprimido diario por vía oral en ciclos de 21 días, con una pausa de 7 días entre ciclos de tratamiento.

Forma de administración

Se toma 1 comprimido blanco (que contiene 2 mg de valerato de estradiol) al día durante los primeros 11 días del ciclo. Seguidamente se toma 1 comprimido azul (que contiene 2 mg de valerato de estradiol y

10 mg de medroxiprogesterona acetato) al día durante los siguientes 10 días y después se deja un período de descanso de 7 días, durante los que normalmente se produce un sangrado por privación.

Las pacientes postmenopáusicas pueden empezar el tratamiento en cualquier momento. Las pacientes perimenopáusicas que todavía menstrúan deberán empezar en el día 5 del ciclo.

Las mujeres que no están en tratamiento previo con THS o las que cambian de un producto para THS en régimen continuo, pueden iniciar el tratamiento con este medicamento cualquier día.

Las mujeres que cambian de una THS en régimen cíclico o secuencial, deberán iniciar el tratamiento el día siguiente de finalizar el ciclo anterior, considerando como tal 28 días del régimen anterior.

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

No se recomienda añadir un progestágeno en mujeres histerectomizadas, a no ser que exista un diagnóstico previo de endometriosis.

Irregularidades en el cumplimiento del tratamiento

En caso de olvido de una dosis, debe omitirse la dosis olvidada y tomar la dosis siguiente a la hora normal. Si se olvida una dosis puede aumentar la probabilidad de sangrado por disrupción y manchado.

4.3. Contraindicaciones

- Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo.
- Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (por ejemplo cáncer endometrial).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Tromboembolismo venoso (TEV) o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Alteración trombofílica conocida (por ejemplo deficiencia de proteína C, de proteína S o de antitrombina, ver sección 4.4).
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (por ejemplo angina, infarto de miocardio).
- Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la 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 realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

Los datos sobre los riesgos asociados con la THS en el tratamiento de la menopausia prematura son limitados. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres más jóvenes, el balance beneficio-riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que para mujeres de más edad.

Reconocimiento médico y controles periódicos

Antes de iniciar o reinstaurar la terapia hormonal sustitutiva (THS) debe realizarse una historia clínica completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis) debe tener en cuenta la historia clínica y las contraindicaciones y advertencias de uso de la THS. Se recomiendan exámenes médicos regulares durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de las

condiciones de cada mujer. Debe orientarse a las mujeres acerca de cuáles son los cambios que detecten en sus mamas de los que deben informar a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” más adelante). Las exploraciones, incluyendo técnicas de imagen apropiadas como la mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

Trastornos que requieren supervisión

Si aparece cualquiera de las siguientes situaciones, ha ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo debe vigilarse estrechamente a la paciente. Las condiciones que seguidamente se enumeran pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Perifem:

- Leiomioma (fibroide uterino) o endometriosis
- Factores de riesgo de trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
- Factores de riesgo de tumores estrógeno dependientes, por ejemplo cáncer de mama en familiares de primer grado
- Hipertensión arterial
- Trastornos hepáticos (por ejemplo adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Antecedentes de hiperplasia de endometrial (ver a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis
- Angioedema hereditario

Motivos de suspensión inmediata de la terapia

Se deberá suspender inmediatamente el tratamiento en caso de detectarse una contraindicación (ver sección 4.3), o si aparece cualquiera de las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática;
- Aumento significativo de la presión arterial;
- Aparición por primera vez cefalea tipo migraña;
- Embarazo;

Hiperplasia endometrial y carcinoma

- En mujeres con el útero intacto el riesgo de padecer de hiperplasia endometrial y carcinoma aumenta cuando se administran estrógenos solos durante períodos de tiempo prolongados. El aumento de riesgo de cáncer de endometrio notificado entre las usuarias de estrógenos solos es de 2 a 12 veces mayor comparado con las no usuarias, dependiendo de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos (ver la sección 4.8). Después de suspender el tratamiento el riesgo puede seguir siendo elevado durante al menos 10 años.
- La adición de un progestágeno en régimen cíclico durante al menos 12 días al mes o una terapia combinada de estrógeno-progestágeno en régimen continuo en mujeres no hysterectomizadas, reduce el exceso de riesgo asociado con la THS de estrógenos solos.
- Durante los primeros meses de tratamiento suelen producirse sangrados por disrupción y manchados. Si estos sangrados aparecen después de algún tiempo de haber iniciado el tratamiento o persisten una vez que el tratamiento se ha interrumpido, deberá investigarse la etiología de la hemorragia, realizando incluso una biopsia de endometrio para excluir malignidad endometrial.

Cáncer de mama

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

Terapia de estrógenos-progestágenos combinados:

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

THS con estrógeno solo:

- El ensayo WHI no reveló ningún aumento de riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas en THS con estrógeno solo. La mayor parte de los estudios observacionales han notificado un ligero aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama que es menor que el observado en las mujeres que toman estrógenos asociados con progestágenos (ver sección 4.8).

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

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

Cáncer de ovario

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

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

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

Tromboembolismo venoso

- La THS se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS que posteriormente (ver sección 4.8).
- Las pacientes antecedentes de patologías trombofílicas conocidas presentan un mayor riesgo de padecer TEV y la THS puede aumentar este riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3).
- Los factores de riesgo de TEV reconocidos generalmente son el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilidad prolongada, obesidad (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$), embarazo/postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV.

Al igual que para todas las pacientes en postoperatorio, debe considerarse la adopción de medidas profilácticas tras la cirugía para prevenir el TEV. Si tras una cirugía programada sigue un período de inmovilización prolongado se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento de THS de 4 a 6 semanas antes de la intervención quirúrgica. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recobrado completamente la movilidad.

- A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con un historial de trombosis en edad temprana, se les puede sugerir la realización de análisis después de un asesoramiento detallado con respecto a sus limitaciones (solo una parte de las anomalías trombofílicas son identificadas mediante pruebas).
En caso de que se detecte una anomalía trombofílica que produce trombosis en algunos miembros de la familia o si la anomalía es "grave" (por ejemplo, deficiencia de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de anomalías), la THS está contraindicada.
- Las mujeres que ya estén siendo tratadas con anticoagulantes requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y los riesgos de la THS antes de comenzar el tratamiento.
- El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Las pacientes deben ser advertidas de que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (por ejemplo tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad de las arterias coronarias

- Los datos de ensayos clínicos controlados aleatorizados no muestran protección contra el infarto de miocardio en mujeres con enfermedad de las arterias coronarias o sin ella que recibieron THS combinada de estrógeno-progestágeno o de estrógeno solo.

Terapia combinada de estrógeno-progestágeno

El riesgo relativo de enfermedad de las arterias coronarias durante la THS combinada de estrógeno-progestágeno aumenta ligeramente. Ya que el riesgo basal absoluto de padecer enfermedad de las arterias coronarias está claramente relacionado con la edad, el número de casos adicionales de enfermedad de las arterias coronarias debido al uso de estrógeno-progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cerca de la menopausia, aunque se irá elevando cuanto más avanzada sea la edad de la paciente.

Terapia de estrógeno solo

Datos de estudios aleatorizados y controlados no encontraron un mayor riesgo de enfermedad de las arterias coronarias en mujeres histerectomizadas en terapia de estrógeno solo.

Ictus isquémico

- Las terapias combinadas de estrógeno-progestágeno y la terapia con estrógeno solo, están asociadas con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo relativo no cambia con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de accidente cerebrovascular está claramente relacionado con la edad, el riesgo total en mujeres usuarias de THS aumenta con la edad (ver sección 4.8).

Otros trastornos

- Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos.
- Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deberán ser estrechamente vigiladas durante el tratamiento sustitutivo con estrógenos u hormonas, dado que se han descrito raramente casos de elevaciones importantes de triglicéridos plasmáticos, que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis con el tratamiento con estrógeno en pacientes con esta afección.
- Los estrógenos aumentan la globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG), dando lugar a niveles aumentados de hormonas tiroideas totales circulantes, medidos mediante PBI (yodo ligado a proteína), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La recaptación de T3 en resina está disminuida, lo que refleja el aumento de TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Las concentraciones séricas de otras proteínas transportadoras pueden también verse modificadas, entre ellas la globulina

transportadora de corticoides (CBG), la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que dará lugar a una elevación de los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina o ceruloplasmina, pueden verse también incrementadas.

- Ocasionalmente, puede producirse cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben minimizar la exposición al sol o a radiaciones ultravioletas durante la THS.
- La THS no mejora la función cognitiva ni debe utilizarse para prevenir el deterioro cognitivo. Existen datos que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan el tratamiento continuo combinado o con estrógeno solo después de los 65 años.
- Deberá advertirse a las mujeres que este medicamento no es un anticonceptivo, ni restablecerá la fertilidad.

Advertencia sobre excipientes

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias que se conoce que inducen las enzimas metabolizadoras de fármacos, específicamente las enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p. ej. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina), meprobamato, fenilbutazona y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Se deberá tener precaución si la mujer está tomando inhibidores de la proteasa (p. ej. ritonavir y nelfinavir), que son inhibidores potentes de las enzimas del citocromo P450, pero por el contrario, muestran propiedades inductoras cuando se utilizan de forma concomitante con hormonas esteroideas. Preparaciones a base de plantas medicinales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) también pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Este medicamento no está indicado durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con valerato de estradiol/medroxiprogesterona acetato, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente. Este medicamento carece de datos clínicos de exposición durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos se desconoce.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha en los que se refería una exposición fetal inadvertida a combinaciones de estrógenos y progestágenos no mostraron efectos teratogénos o fetotóxicos.

Lactancia

Este medicamento no está indicado durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Perifem sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas son más frecuentes en los primeros meses de tratamiento.

El porcentaje general de pacientes tratadas que pueden sufrir una reacción adversa es del 15-20%. Estas reacciones adversas son normalmente leves y disminuyen con el tiempo de tratamiento. En los ensayos clínicos las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia (más del 10% de las pacientes) fueron cefalea y mastodinia.

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas asociadas a las terapias hormonales sustitutivas clasificadas por órganos-sistemas:

Clasificación órganos- sistemas	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)		Neoplasia benigna de mama, neoplasia endometrial benigna		Fibroides uterinos
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción de hipersensibilidad		Empeoramiento de un angioedema hereditario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Edema, aumen to de peso, dismin ución de peso	Apetito aumentado, hipercolesterolemia ¹		

Clasificación órganos-sistemas	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos psiquiátricos	Depresión, nerviosismo, letargia	Ansiedad, insomnio, apatía, labilidad emocional, concentración alterada, cambio de estado de ánimo y de la libido, euforia ¹ , agitación ¹		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo	Migraña, parestesia, temblor		
Trastornos oculares		Alteración visual, ojo seco ¹	Intolerancia a las lentes de contacto	
Trastornos cardíacos		Palpitaciones		
Trastornos vasculares	Sofocos	Hipertensión ¹ , flebitis superficial ¹ , purpura ¹	Trombosis venosa (p.ej. trombosis venosa profunda de la pierna o pélvica y embolia pulmonar) ²	Enfermedad isquémica cerebral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea ¹ , rinitis ¹		

Clasificación órganos-sistemas	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, calambres estomacal, flatulencia	Estreñimiento, dispepsia ¹ , diarrea ¹ , trastorno rectal ¹		Dolor abdominal, abultamiento (distensión abdominal)
Trastornos hepatobiliares			Cambios en la función hepática y el flujo biliar	Ictericia colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito	Acné, alopecia, piel seca, trastorno de las uñas ¹ , nódulo en la piel ¹ , hirsutismo ¹ , eritema nudoso, urticaria		Eczema, dermatitis de contacto
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Trastornos articulares, calambres musculares		
Trastornos renales y urinarios		Aumento del número de micciones/de la urgencia urinaria, incontinencia urinaria ¹ , cistitis ¹ , cambio de color de la orina ¹ , hematuria ¹		

Clasificación órganos-sistemas	<i>Frecuentes</i> ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	<i>Poco frecuentes</i> ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	<i>Raras</i> ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	<i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</i>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<p>Dolor de mama/tensión mamaria, sangrado o manchado vaginal imprevisto, secreción vaginal, trastorno de vulva/vaginal, trastor</p>	<p>Aumento del tamaño de la mama, dolor mamario a la palpación, hiperplasia endometrial, trastorno uterino¹</p>	<p>Dismenorrea, síndrome premenstrual</p>	

Clasificación órganos-sistemas	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sudoración aumentada	Fatiga, prueba de laboratorio anormal ¹ , astenia ¹ , fiebre ¹ , síndrome gripal ¹ , malestar general ¹		

¹ Se han descrito casos individuales en ensayos clínicos. Dada la pequeña cantidad de población estudiada (n = 611) no se puede determinar basándose en los resultados, si la frecuencia es poco frecuente o rara.

² Ver secciones 4.3 y 4.4.

Se han descrito otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento con estrógenos/progestágenos:

- Infarto de miocardio y accidente cardiovascular (ver sección 4.4)
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular
- Pancreatitis (ver sección 4.4)
- Probable demencia en pacientes mayores de 65 años (ver la sección 4.4)
- Neoplasias estrógeno-dependientes benignas o malignas, por ejemplo cáncer de endometrio
- Tromboembolismo venoso, por ejemplo trombosis venosa profunda en piernas o pelvis y embolismo pulmonar, más frecuente entre usuarias de THS que entre las mujeres no usuarias. Para mayor información ver secciones 4.3 y 4.4

Riesgo de cáncer de mama

- Se ha notificado un aumento del riesgo hasta 2 veces mayor de un diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que tomaron terapia combinada de estrógeno-progestágeno durante más de 5 años.
- El aumento del riesgo en mujeres que reciban tratamiento con solo estrógenos es menor que el observado en mujeres que reciban estrógenos-progestágenos combinados.
- El nivel de riesgo depende de la duración del uso (ver sección 4.4).
- Se presentan las estimaciones de los cálculos del riesgo absoluto basados en resultados del mayor ensayo aleatorizado y controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor metaanálisis de estudios prospectivos epidemiológicos.

El mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos

Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de uso en mujeres con un IMC de 27 (kg/m²)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un período de 5 años (50-54 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que toman THS después de 5 años
THS con estrógeno solo			
50	13,3	1,2	2,7
Estrógenos-progestágenos combinados			

50	13,3	1,6	8,0
----	------	-----	-----

*Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m²)

Nota: Dado que los valores de referencia de incidencia de cáncer de mama varía entre los países de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.

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

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres que nunca hayan usado THS en un período de 10 años (50-59 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que toman THS después de 10 años
THS con estrógeno solo			
50	26,6	1,3	7,1
Estrógenos-progestágenos combinados			
50	26,6	1,8	20,8

*Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m²)

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

Ensayo WHI en EEUU – Riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en grupo placebo en un período de 5 años	Cociente de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS en un período de 5 años (IC 95%)
Estrógenos conjugados equinos (estrógeno solo)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)* 3
Estrógenos conjugados equinos + medroxiprogesterona acetato (estrógeno y progestágeno) ‡			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

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

* 3 Ensayo WHI en mujeres histerectomizadas, que no mostró un aumento de riesgo de cáncer de mama en dichas mujeres.

Riesgo de cáncer endometrial

Mujeres posmenopáusicas no histerectomizadas

El riesgo de padecer cáncer endometrial en mujeres no histerectomizadas no usuarias de THS es que aproximadamente 5 de cada 1.000 mujeres. En mujeres no histerectomizadas, no está recomendado el uso de THS con estrógenos solos ya que éstos incrementan el riesgo de cáncer endometrial (ver sección 4.4). Dependiendo de la duración del tratamiento con estrógenos solos y de la dosis, los estudios epidemiológicos muestran que el incremento del riesgo de cáncer endometrial comprende entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados de cada 1000 mujeres de edad entre los 50 y 65 años.

La adición de un progestágeno a la terapia con estrógenos solos durante, al menos, 12 días por ciclo puede reducir este riesgo. En el estudio Million Women Study se muestra que el uso de THS combinada (secuencial o continua) en un período de 5 años no produce un aumento del 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 a tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR

1,43, IC 95% 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 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 con el aumento de 1,3 a 3 veces del riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con terapia hormonal (ver sección 4.4). Los datos de los ensayos WHI se presentan a continuación:

Ensayo WHI – Riesgo adicional de TEV tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en grupo placebo en un período de 5 años	Cociente de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS
Estrógeno solo (oral)* 4			
50 - 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Combinación de estrógeno-progestágeno (oral)			
50 - 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

4 * Ensayo en mujeres histerectomizadas.

Riesgo de enfermedad de las arterias coronarias

- El riesgo de enfermedad de las arterias coronarias es ligeramente mayor en las usuarias de THS combinada estrógeno-progestágeno a partir de los 60 años de edad (ver sección 4.4).

Riesgo de ictus isquémico

- La terapia con estrógeno solo y las terapias combinadas de estrógeno-progestágeno, están asociadas con un aumento del riesgo relativo de ictus isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo de ictus hemorrágico no se incrementa durante el uso de la THS.
- Este riesgo relativo no depende de la edad o la duración del uso, sin embargo, como el riesgo basal está claramente relacionado con la edad, el riesgo total de ictus en mujeres en THS aumenta con la edad (ver sección 4.4).

Ensayo combinado WHI – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico*5 tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en grupo placebo en un período de 5 años	Cociente de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS en un período de 5 años
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)

5 * No se diferenció entre el ictus isquémico y el ictus hemorrágico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

La sobredosificación con estrógenos puede causar náuseas, cefalea y sangrado por privación en mujeres. Numerosos informes sobre casos de dosis elevadas de estrógenos de anticonceptivos orales ingeridas por niños indican que no se han producido efectos graves. Cuando sea necesario, se aplicará tratamiento sintomático.

Se utilizan dosis elevadas de medroxiprogesterona acetato en tratamientos contra el cáncer, y no han causado reacciones adversas graves.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: estrógenos y progestágenos, preparados secuenciales, código ATC: G03FB06.

Mecanismo de acción

El principio activo valerato de estradiol es un éster del estrógeno de síntesis 17β -estradiol, que es idéntico química y biológicamente al estradiol endógeno humano. Sustituye la pérdida de producción de estrógenos que acontece durante la menopausia y alivia los síntomas de la menopausia. El valerato de estradiol actúa mediante la interacción con receptores citoplasmáticos específicos en los tejidos diana de los estrógenos.

El medroxiprogesterona acetato (MPA) es un derivado de la progesterona natural, un acetato de $17\text{-}\alpha$ -hidroxi-6-metilprogesterona. El MPA actúa en el endometrio convirtiendo la fase proliferativa en secretora y actúa uniéndose a los receptores progestagénicos.

Eficacia clínica y seguridad

Como los estrógenos promueven el crecimiento del endometrio, su administración sin progestágeno aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial y de carcinoma endometrial. La adición de progestágeno disminuye aunque no elimina el riesgo de hiperplasia endometrial, por tanto, del sangrado irregular y del carcinoma endometrial, comparado con el tratamiento con estrógeno solo en mujeres no histerectomizadas.

Información sobre los resultados de los ensayos clínicos

- Alivio de los síntomas derivados del déficit de estrógenos

El alivio de los síntomas de la menopausia aparece durante las primeras semanas de tratamiento. En el 86% de las mujeres aparece regularmente sangrado por privación, de 5 días de duración media. El sangrado apareció 2-3 días después de tomar el último comprimido azul (que contiene 2 mg de valerato de estradiol y 10 mg de MPA). Se presentó sangrado por disrupción y/o manchado en aproximadamente el 24% de las mujeres durante los primeros tres meses de tratamiento y en aproximadamente el 34% de las mujeres a partir del 10-12 mes de tratamiento. Durante el primer año de tratamiento, aparece amenorrea en aproximadamente el 10% de los ciclos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Estradiol

Absorción

El estradiol se absorbe bien tras la administración oral. En un estudio farmacocinético con este medicamento, la concentración plasmática máxima de estradiol se alcanzó en $6,7 \pm 2,9$ horas (t_{\max}). Tras la dosis de 2 mg (estudio de dosis múltiples) C_{\max} fue aprox. 234 ± 99 pmol/l, C_{average} 180 ± 81 pmol/l y la concentración umbral (C_{\min}) aprox. 135 ± 75 pmol/l. Todos los resultados se proporcionan en forma de media \pm DS.

Distribución

El estradiol se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales y a la albúmina en el organismo.

Metabolismo o Biotransformación

El estradiol libre se metaboliza en el hígado y se convierte parcialmente a estrógenos menos activos como la estrona. La concentración plasmática máxima de estrona se alcanza en $5,9 \pm 1,9$ h tras la administración (t_{max}). La C_{max} de estrona fue aprox. 1660 ± 871 pmol/l, C_{min} 819 ± 519 pmol/l y $C_{average}$ 1120 ± 674 pmol/l. Todos los resultados se proporcionan en forma de media \pm DS. La estrona está sujeta a circulación enterohepática.

Eliminación

La mayoría de los estrógenos se excretan por vía renal en forma de conjugados (sulfatos o glucurónidos).

Medroxiprogesterona:

Absorción y distribución

El MPA se absorbe del tracto gastrointestinal y se distribuye rápidamente de la circulación a los tejidos extravasculares. Tras la administración de un comprimido azul de este medicamento la concentración plasmática máxima de MPA se alcanzó en $2,9 \pm 1,8$ horas (t_{max}). Tras la dosis de 10 mg, la C_{max} fue aprox. 720 ± 285 pg/ml, C_{min} aprox. 212 ± 82 pg/ml y $C_{average}$ aprox. 311 ± 117 pg/ml. Todos los resultados se proporcionan en forma de media \pm DS.

Biotransformación

El metabolismo de MPA se ha caracterizado de forma limitada. El MPA se metaboliza en el hígado y se excreta en forma de glucurónidos tanto en orina como en la bilis, y principalmente en las heces. No hay datos sobre la actividad farmacológica de los metabolitos.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal es 50 a 60 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios en animales con estradiol y medroxiprogesterona acetato han mostrado los efectos estrogénicos y progestagénicos esperados.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Perifem comprimidos (blancos): Lactosa monohidrato, almidón de maíz, gelatina, talco, estearato de magnesio.

Perifem comprimidos (azules): Lactosa monohidrato, almidón de maíz, indigotina (E-132), gelatina, povidona, talco, estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister calendario de aluminio/PVC termoformado, en caja de cartón. Cada caja contiene 1 blister con 21 comprimidos

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60232

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

Fecha de la primera autorización: 21/abril/1997

Fecha de la última renovación: 15/septiembre/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2020

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