

**Nombre del producto:** PROGYNOVA<sup>®</sup> 2 mg  
(Valerato de estradiol)

**Forma farmacéutica:** Gragea

**Fortaleza:** 2 mg

**Presentación:** Estuche por un blíster PVC/Al con 28 grageas.

**Titular del Registro Sanitario, país:** Bayer Schering Pharma AG, Alemania.

**Fabricante, país:** 1- DELPHARM LILLE S.A.S, Francia

Fabricante.

2- SCHERING DO BRASIL QUIMICA E FARMACEUTIC LTDA, Brasil.

Envasado y Acondicionado.

**Número de Registro Sanitario:** M-04-038-G03

**Fecha de Inscripción:** 24 de Febrero de 2004.

**Composición:**

Cada gragea contiene:

**Núcleo:**

Valerato de estradiol	2,00mg
Lactosa monohidratada	46,250 mg

**Recubrimiento:**

Sacarosa	33,540 mg
Glicerina (Glicerol 85%)	0,205 mg

**Plazo de validez:** 36 meses

**Condiciones de almacenamiento:** Almacenar por debajo de 30 °C

**Indicaciones terapéuticas:**

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de los signos y síntomas ocasionados por la deficiencia estrogénica debida a la menopausia natural o a la menopausia inducida quirúrgicamente.

Prevención de la osteoporosis post-menopáusica.

**Contraindicaciones:**

No se debe iniciar la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación. Se debe suspender inmediatamente el uso del preparado si se presenta cualquiera de ellas durante el empleo de la TRH:

Embarazo y lactancia.

Hemorragia vaginal sin diagnosticar.

Sospecha o certeza de cáncer de mama.

Sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidas por los esteroides sexuales.

Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).

Enfermedad hepática severa.

Tromboembolismo arterial agudo (por ejemplo, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular).

Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de tales condiciones.

Hipertrigliceridemia severa.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes.

### **Precauciones:**

Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta todas las condiciones y factores de riesgo que se mencionan a continuación, cuando se determine la relación individual de beneficio/riesgo para el tratamiento de la paciente.

Durante el empleo de TRH, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente en caso de que se detecte una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

Cefaleas migrañosas o frecuentes e inusualmente intensas que se presentan por primera vez, o si existen otros síntomas posiblemente premonitorios de oclusión cerebrovascular.

La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se presentaron por primera vez durante un embarazo o durante el uso de esteroides sexuales en una ocasión anterior.

Síntomas o sospecha de un evento trombótico.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

En caso de que se presenten por primera vez o se deterioren las siguientes condiciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis individual de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la posible necesidad de suspender la terapia.

Tromboembolismo venoso: Tanto los estudios aleatorizados controlados como los estudios epidemiológicos han sugerido un riesgo relativo incrementado de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto, se debería sopesar cuidadosamente el beneficio/riesgo junto con la paciente cuando se prescribe TRH a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Generalmente, los factores de riesgo de TEV reconocidos incluyen historia personal, historia familiar (ocurrencia de TEV en un pariente directo a temprana edad puede indicar predisposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No existe una opinión unánime sobre el posible papel de las várices en el TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía electiva mayor o postraumática o traumatismo mayor. Dependiendo de la naturaleza del episodio y de la duración de la inmovilización, se debe considerar una interrupción temporal de la TRH.

Tromboembolismo arterial: En dos extensos ensayos clínicos en los cuales se emplearon estrógenos equinos conjugados (EEC) con acetato de medroxiprogesterona (AMP) de manera continua y combinada, se observó un posible aumento en el riesgo de enfermedad coronaria isquémica durante el primer año de uso y posteriormente ausencia de beneficio. Un extenso ensayo clínico con EEC exclusivamente mostró una reducción potencial en las tasas de enfermedad coronaria isquémica en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 59 años y ausencia de beneficio global en la totalidad de la población de estudio. Como resultado secundario, en dos grandes ensayos clínicos en los cuales se emplearon EEC solos o combinados con AMP se observó un aumento del 30-40% en el riesgo de accidente cerebrovascular. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH o vías de administración distintas a la oral.

Enfermedades de la vesícula biliar: Se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres están predispuestas a padecer enfermedades de la vesícula biliar durante el tratamiento con estrógenos.

Demencia: Evidencia limitada obtenida a partir de ensayos clínicos con preparados que contienen EEC señala que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de demencia probable si se inicia en mujeres con edades iguales o superiores a los 65 años. El riesgo puede estar disminuido si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH.

Tumores:

Cáncer de seno: Estudios clínicos y observacionales han mostrado un riesgo aumentado de que se diagnostique cáncer de seno en mujeres que utilizan TRH durante varios años. Estos hallazgos pueden deberse a un diagnóstico hecho precozmente, a efectos promotores de crecimiento sobre tumores pre-existentes o una combinación de ambos.

Los estimativos para los riesgos relativos globales de un diagnóstico de cáncer de seno reportados en más de 50 estudios epidemiológicos oscilan en la mayoría de ellos entre 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser menor o posiblemente neutral con productos que solo contienen estrógenos.

Dos extensos ensayos clínicos realizados con EEC solos o en combinación continua con AMP mostraron estimativos de riesgo de 0.77 (IC 95%: 0.59-1.01) o de 1.24 (IC 95%: 1.01-1.54) después de 6 años de empleo de TRH. Se desconoce si este aumento del riesgo también se extiende a otros preparados de TRH.

Se observan aumentos similares de diagnóstico de cáncer de seno por ejemplo, con el retraso de la menopausia natural, la ingestión de alcohol o la presencia de adiposidad.

El exceso de riesgo desaparece al término de unos pocos años después de suspender la TRH.

En la mayoría de los estudios se ha informado que los tumores que se diagnostican en usuarias actuales o recientes de TRH tienden a estar mejor diferenciados que aquellos que se encuentran en mujeres no usuarias. La información disponible acerca de la extensión más allá del seno no es concluyente.

La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica del cáncer de seno en algunos casos.

Cáncer endometrial: La exposición prolongada a los estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma endometrial. Los estudios sugieren que la adición apropiada de progestágenos al régimen elimina este aumento en el riesgo.

Cáncer de ovario: En un estudio epidemiológico se encontró un ligero aumento en el riesgo de cáncer de ovario para mujeres que recibían terapia de reemplazo estrogénica (TRE) a largo plazo (más de 10 años), mientras que en un meta-análisis de 15 estudios no se encontró aumento del riesgo para mujeres en tratamiento con TRE. Por lo tanto, no es claro el efecto de la TRE sobre el cáncer de ovario.

Tumores hepáticos: Durante el tratamiento con sustancias hormonales como la que contiene PROGYNOVA se han observado algunas veces tumores hepáticos benignos y más raramente aún malignos, que en casos aislados pueden provocar hemorragias en la cavidad abdominal con peligro para la paciente. Si se presenta dolor epigástrico severo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal, se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial.

Otras afecciones: No se ha establecido una asociación general entre la TRH y el desarrollo de hipertensión clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres tratadas con TRH, pero es raro que alcancen relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se detecta una hipertensión clínicamente significativa que se mantiene durante la TRH, debe considerarse la posibilidad de suspenderla.

Los trastornos hepáticos leves, incluyendo hiperbilirrubinemias como el síndrome de Dubin Johnson o el síndrome de Rotor, deben ser estrechamente vigilados, comprobando periódicamente las pruebas de función hepática. En caso de deterioro de los marcadores de función hepática debe suspenderse la TRH.

Las mujeres con niveles de triglicéridos moderadamente elevados deben ser objeto de una vigilancia especial. En estas mujeres, la TRH puede estar asociada a un aumento de los niveles de triglicéridos, lo que comporta riesgo de pancreatitis aguda.

Aunque la TRH puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen TRH. No obstante, las mujeres diabéticas que empleen TRH deben ser observadas cuidadosamente.

Algunas pacientes pueden presentar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica por la TRH, como una hemorragia uterina anormal. De producirse hemorragias uterinas anormales de forma frecuente o persistente durante el tratamiento, está indicado proceder a una evaluación endometrial.

Los miomas uterinos pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. De observarse esta circunstancia, debe suspenderse el tratamiento.

Si durante el tratamiento se reactiva una endometriosis, se recomienda suspender el tratamiento.

Si se sospecha la existencia de un prolactinoma, éste debe ser descartado antes de iniciar el tratamiento.

Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras tomen TRH.

Aunque no se ha demostrado en forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de TRH. Las mujeres que las padezcan y reciban tratamiento con TRH deben ser estrechamente vigiladas:

Epilepsia.

Enfermedad benigna de las mamas.

Asma.

Migraña.

Porfiria.

Otosclerosis.

Lupus eritematoso sistémico.

Corea menor.

En mujeres que sufren de angioedema hereditario, la administración de estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Examen/consulta médica: Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con TRH, es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completo, guiado por las contraindicaciones y las precauciones generales y éstos deben repetirse periódicamente. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las normas prácticas establecidas y adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe prestarse una especial atención a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical de rutina.

### **Efectos indeseables:**

Referirse a la Monografía en las tablas de resultados sobre las reacciones adversas.

### **Posología y método de administración:**

Cómo empezar a tomar PROGYNOVA: Las pacientes histerectomizadas pueden iniciar el tratamiento en cualquier momento.

Si la paciente tiene útero intacto y aún está menstruando, el tratamiento combinado con PROGYNOVA y un progestágeno (véase Esquema combinado) debe iniciarse dentro de los 5 primeros días de la menstruación.

Las pacientes con amenorrea, con periodos muy infrecuentes o post-menopáusicas pueden iniciar un esquema combinado (véase Esquema combinado) en cualquier momento, si se ha descartado la presencia de un embarazo.

Cambio a partir de otra terapia de reemplazo hormonal-TRH (cíclica, secuencial o combinada continua): Las mujeres que cambian de otra TRH deben completar el ciclo actual de tratamiento antes de empezar la terapia con PROGYNOVA.

Dosis: Se tomará diariamente una gragea PROGYNOVA de 1 ó 2 mg.

Administración: Cada envase cubre 28 días de tratamiento. El tratamiento debe ser continuo, lo cual significa que el siguiente envase debe comenzarse inmediatamente, sin intercarlar pausa alguna.

Esquema combinado: En mujeres con útero intacto se recomienda el uso concomitante de un progestágeno adecuado durante 10 a 14 días cada 4 semanas (TRH continua secuencial o cíclica) o con cada gragea de estrógeno (TRH combinada continua).

El médico deberá procurar que se facilite y asegure el adecuado cumplimiento por parte de la paciente con el esquema combinado recomendado.

Las grageas deben tomarse sin masticar, con algo de líquido.

Las grageas deben tomarse preferiblemente a la misma hora todos los días.

Grageas olvidadas: En caso de olvido de una gragea, ésta deberá tomarse tan pronto sea posible. Si han transcurrido más de 24 horas, no es necesario tomar una gragea adicional. Si se olvida la toma de varias grageas puede presentarse un sangrado.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Cuando se inicie la TRH, se suspenderá la administración de anticonceptivos hormonales y se aconsejará a la paciente que, de ser necesario, tome medidas anticonceptivas no hormonales.

Interacción con fármacos: El tratamiento a largo plazo con fármacos inductores de las enzimas hepáticas (por ejemplo, diversos anticonvulsivantes y antimicrobianos) puede aumentar la depuración de las hormonas sexuales y reducir su eficacia clínica. Tales propiedades inductoras de las enzimas hepáticas se han establecido con las hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina y rifampicina; también se sospecha de la oxcarbazepina, topiramato, felbamato y griseofulvina. La inducción enzimática máxima no suele observarse antes de 2-3 semanas, pero puede mantenerse entonces al menos hasta por 4 semanas después de la suspensión del tratamiento farmacológico.

En casos aislados se ha observado una reducción de los niveles de estradiol con el uso simultáneo de determinados antibióticos (por ejemplo, penicilinas y tetraciclina).

Las sustancias que experimentan una conjugación importante (por ejemplo, paracetamol) pueden aumentar la biodisponibilidad del estradiol por inhibición competitiva del sistema de conjugación durante la absorción.

En casos individuales, pueden modificarse los requerimientos de antidiabéticos orales o de insulina, como resultado del efecto sobre la tolerancia a la glucosa.

Interacción con el alcohol: La ingestión aguda de alcohol durante el tratamiento con TRH puede provocar elevaciones de los niveles de estradiol circulantes.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

La TRH no está indicada durante el embarazo o la lactancia. Si se presenta un embarazo durante la terapia con PROGYNOVA, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se ha comunicado ningún efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinas.

**Sobredosis:**

No existen reportes acerca de efectos adversos después de una sobredosis. La sobredosificación puede ocasionar náuseas, vómito y sangrados irregulares. No es necesario instaurar un tratamiento específico, pero usted debería consultar con su médico si tiene alguna duda.

**Propiedades farmacodinámicas:**

PROGYNOVA contiene el estrógeno valerato de estradiol, una prodroga del  $17\beta$ -estradiol humano natural. La ovulación no se inhibe con el empleo de PROGYNOVA, y la producción endógena de hormonas apenas se ve afectada.

Durante el climaterio, la reducción y finalmente la pérdida de la secreción ovárica de estradiol puede dar como resultado una inestabilidad de la termorregulación, que provoca sofocos asociados a trastornos del sueño y sudación excesiva, atrofia urogenital con síntomas de sequedad vaginal, dispareunia e incontinencia urinaria. Otros síntomas menos específicos que a menudo se mencionan como parte del síndrome climatérico son molestias de tipo anginoso, palpitaciones, irritabilidad, nerviosismo, falta de energía y de capacidad de concentración, problemas de memoria, pérdida de la libido y dolores articulares y musculares. La terapia de reemplazo hormonal (TRH) alivia muchos de estos síntomas del déficit de estradiol en mujeres menopáusicas.

La TRH con una dosis adecuada de estrógeno como en PROGYNOVA reduce la resorción ósea y retarda o detiene la pérdida ósea post-menopáusica. Cuando se suspende la TRH, la masa ósea disminuye a una velocidad comparable a la del periodo post-menopáusico inmediato. No hay pruebas de que la TRH restaure la masa ósea devolviéndola a niveles premenopáusicos. La TRH tiene también un efecto positivo sobre el contenido de colágeno de la piel y sobre el grosor de ésta, y puede retrasar el proceso de formación de arrugas en la piel.

La TRH modifica el perfil lipídico. Reduce el colesterol total y el colesterol LDL, y puede aumentar los niveles de colesterol HDL y de triglicéridos. Los efectos metabólicos pueden ser antagonizados en cierta medida con la adición de un progestágeno.

La adición de un progestágeno a un régimen de reemplazo de estrógenos como PROGYNOVA durante 10 días por ciclo como mínimo, se recomienda para mujeres con útero intacto. Esto reduce el riesgo de hiperplasia endometrial y el consiguiente riesgo de adenocarcinoma en estas mujeres.

No se ha demostrado que la adición de un progestágeno a un régimen de reemplazo de estrógenos interfiera con la eficacia de los estrógenos en sus indicaciones aprobadas.

Estudios observacionales y el ensayo clínico "Women's Health Initiative" (WHI) con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) sugieren una reducción en la morbilidad del cáncer de colon en mujeres posmenopáusicas que emplean TRH. En la rama del WHI que empleó EEC exclusivamente no se observó una reducción del riesgo. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

**Absorción:** El valerato de estradiol se absorbe rápida y completamente. El éster esteroide se hidroliza en estradiol y ácido valérico durante la absorción y el primer paso hepático. Al mismo tiempo, el estradiol experimenta una intensa metabolización adicional que lo convierte, por ejemplo, en estrona, estriol y sulfato de estrona. Sólo el 3% aproximadamente del estradiol queda biodisponible tras la administración oral de valerato de estradiol. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad del estradiol.

**Distribución:**

PROGYNOVA 1 mg: Suelen alcanzarse concentraciones máximas de estradiol en suero de aproximadamente 15 pg/ml entre 4 y 9 horas después de la toma de la gragea. En las 24 horas siguientes a dicha ingestión, los niveles séricos de estradiol disminuyen a concentraciones de aproximadamente 8 pg/ml.

PROGYNOVA 2 mg: Suelen alcanzarse concentraciones máximas de estradiol en suero de aproximadamente 30 pg/ml entre 4 y 9 horas después de la toma de la gragea. En las 24 horas siguientes a dicha ingestión, los niveles séricos de estradiol disminuyen a concentraciones de aproximadamente 15 pg/ml.

El estradiol se une a la albúmina y a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). La fracción sérica de estradiol no ligada a proteínas es del 1-1.5 % aproximadamente, y la fracción unida a la SHBG está en el rango del 30 al 40%. El volumen aparente de distribución de estradiol tras una sola administración por vía intravenosa es de 1 l/kg aproximadamente.

Metabolismo: Una vez hidrolizado el éster del valerato de estradiol administrado exógenamente, el metabolismo del fármaco sigue las vías de biotransformación del estradiol endógeno. El estradiol se metaboliza principalmente en el hígado, pero también fuera de él, por ejemplo en el intestino, el riñón, el músculo esquelético y los órganos blanco. Estos procesos consisten en la formación de estrona, estriol, catecolestrógenos y conjugados de sulfato y ácido glucurónico con estos compuestos, que son llamativamente menos estrogénicos o incluso no estrogénicos.

Eliminación: La depuración sérica total del estradiol tras una sola administración por vía intravenosa muestra una elevada variabilidad entre 10 y 30 ml/min/kg. Una cierta proporción de metabolitos de estradiol se elimina por la bilis y es sometida a la llamada circulación enterohepática. En última instancia, los metabolitos del estradiol son eliminados principalmente como sulfatos y glucurónidos por la orina.

Condiciones en estado de equilibrio: Los niveles séricos de estradiol que se observan tras la administración múltiple son aproximadamente el doble que los que se observan tras la administración de una sola dosis. En promedio, para PROGYNOVA 1 mg la concentración de estradiol varía entre 15 pg/ml (niveles mínimos) y 30 pg/ml (niveles máximos), mientras que para PROGYNOVA 2 mg la concentración de estradiol varía entre 30 pg/ml (niveles mínimos) y 60 pg/ml (niveles máximos). La estrona, como metabolito menos estrogénico, alcanza una concentración en suero unas 8 veces superior, y la concentración de sulfato de estrona llega a ser unas 150 veces superior. Cuando se suspende el tratamiento los niveles de estradiol y estrona previos al tratamiento se recuperan en 2-3 días.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de septiembre de 2016.