

INFORME ESTÀNDARD

Estradiol valerat + dienogest

Nom comercial: Climodien®	Laboratori fabricant: Schering
Composició: Estradiol valerat 2,0 mg + dienogest 2,0 mg	Comparadors: Estradiol valerat associat a progestàgens antiandrogènics.
Qualificació del CANM: No suposa un avenç terapèutic.	Data de revisió: octubre de 2004

RESUM DE LES CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES PRINCIPALS DE L'ASSOCIACIÓ ESTRADIOL VALERAT + DIENOGEST

1. Indicacions aprovades

Teràpia hormonal substitutiva (THS) per als símptomes de la deficiència d'estrògens en dones postmenopàusiques de fa un any, com a mínim, sense histerectomia ¹.

2. Mecanisme d'acció

Estradiol valerat (EV): És una forma esterificada del 17- β -estradiol, l'estrogen endogen humà més potent. S'hidrolitza ràpidament en estradiol després de la seva administració oral ².

Dienogest (DNG): És un derivat de la noretisterona, amb una afinitat in vitro per receptor de progesterona de 10 a 30 vegades menor que altres progestàgens sintètics ¹. Té una activitat antiproliferativa i antiandrogènica significativa, i indueix transformació secretora de l'endometri ².

3. Característiques farmacocinètiques ^{1,2}

Estradiol valerat: Després de la seva administració oral, EV s'absorbeix completament. La descomposició en estradiol i àcid valèric té lloc durant l'absorció per la mucosa intestinal o bé durant el procés del primer pas hepàtic. Això dona lloc a l'estradiol natural i als seus metabòlits: estrona i estriol. L'àcid valèric es metabolitza ràpidament. Després de la seva administració oral, el 3-6 % de la dosi queda directament biodisponible com estradiol.

Amb l'administració de 2 mg d'EV s'aconsegueixen nivells plasmàtics elevats després de 30 - 60 minuts. La concentració sèrica arriba al màxim després de 2-10 hores, amb una relació d'estrona / estradiol de 4:1.

El temps de semivida plasmàtica de l'estradiol circulant és, aproximadament, de 90 minuts. Els metabòlits s'excreten, principalment, per l'orina i prop d'un 10 % d'aquests s'excreta per la femta.

Dienogest:

Després de la seva administració per via oral, s'absorbeix de forma ràpida i pràcticament completa, amb una biodisponibilitat absoluta superior al 90 %.

Les concentracions plasmàtiques màximes s'aconsegueixen, aproximadament, d'1 a 2 hores després de l'administració oral.

La semivida plasmàtica és de 6,5 a 12 hores.

Aproximadament, el 86 % de la dosi administrada s'elimina en els 6 dies següents a la ingesta i prop del 60 % en 24 hores.

Es metabolitza, predominantment, per hidroxilació i conjugació, formant metabòlits, en la seva major part inactius, que s'eliminen ràpidament.

4. Posologia i forma d'administració ¹

Un comprimit diari via oral. El tractament és continu, la qual cosa significa que l'envàs següent s'inicia immediatament, sense descans. Els comprimits recoberts s'han de prendre sencers, amb una mica de líquid.

En dones que estan rebent THS o que ja prenen un producte de THS combinada com a tractament continuat, el tractament pot iniciar-se en qualsevol moment després de suspendre el tractament anterior. En dones que estaven seguint una pauta de THS per a tractament seqüencial, el tractament s'ha d'iniciar el dia següent a la finalització de la pauta anterior.

Els comprimits s'han de prendre, preferiblement, a la mateixa hora del dia.

Si obliden la presa d'un comprimit, aquest s'ha de prendre al més aviat possible. Si han passat més de 24 hores des de l'última presa, no és necessari prendre un comprimit addicional. Si s'obliden de més d'un comprimit, es pot produir una hemorràgia.

5. Dades d'eficàcia

La combinació EV 2 mg / DNG 2 mg (Climodien[®]) només s'ha comparat en un assaig clínic aleatoritzat, de doble cec, multicèntric ³, amb les combinacions EV2 mg / DNG3 mg (EV2 / DNG3) i EV2 mg / estriol (E) 1 mg / noretisterona acetat 1 mg (Kliogest[®]). El nombre de dones menopàusiques, d'edat = a 65 anys, amb símptomes climatèrics incloses en aquest estudi va ser de 581. La seva durada va ser d'un any.

La variable principal d'eficàcia comparada va ser:

- Disminució del valor mitjà de l'Índex de Kupperman (simptomatologia climatèrica). El resultat en la disminució mitjana d'aquest Índex va ser, respectivament, de -20,1 per al Climodien[®], -19,0 per a l'EV2 / DNG3 i -18,3 per al Kliogest[®] (NS).

Les variables secundàries d'eficàcia van ser:

- Severitat de les sufocacions. No hi va haver diferències significatives entre els tres grups.
- Millora general valorada per les pacients i els professionals en les visites 2 i 5 (l'estudi no especifica el test o l'escala amb què es va mesurar): no hi va haver diferències significatives entre els tres grups tot i que no es va donar el grau de significança.
- Mitjana d'episodis de sagnada vaginal per pacient durant l'any d'estudi: similar entre DNG (6,2) i Kliogest[®] (6,5), però superior en el grup tractat amb EV2 / DNG3 (8,6). No es donen valors estadístics de significança.
- Durada mitjana dels episodis de la sagnada vaginal per pacient en les dones que en van presentar durant l'any d'estudi: van ser inferiors amb Kliogest[®] que no amb EV2 / DNG3 (31,7 i 40,8 dies, respectivament; $p < 0,005$). A l'estudi no es menciona que s'hagi fet cap comparació d'aquesta variable entre Climodien[®] i Kliogest[®].
- La proporció de dies amb algun tipus de sagnada vaginal com a percentatge de tots els dies de l'estudi va ser del 9,33 % per a Kliogest[®], 8,69 % per a Climodien[®] i 12,11 % per a EV2 / DNG3. Van trobar diferència significativa entre Climodien[®] vs. Kliogest[®] ($p=0.001$) i EV2 / DNG3 vs. Kliogest[®] ($p < 0.001$).
- Resultat de citologia vaginal: No hi va haver diferències significatives entre els tres grups de tractament.

6. Dades de seguretat

Reaccions adverses

Els efectes adversos més freqüents descrits amb Climodien^{®1} ($>1\%$, $<10\%$) van ser: cefalea, migranya, mareig / fatiga, angoixa, estat d'ànim depressiu, HTA o empitjorament d'aquesta, nàusees, dolor abdominal, diarrea, elevació de la GGT, increment del gruix de l'endometri, vulvovaginitis, sufocacions, canvis de pes corporal i muguet.

Altres reaccions adverses menys freqüents ($< 1\%$) van ser insomni, nerviosisme, tromboflebitis, trombosi venosa, mal de cames, restrenyiment, meteorisme, gastritis, sudoració excessiva, exantema, èczema, dermatitis acneïforme, pèrdua de cabell, canvis en la secreció vaginal, malaltia quística de la mama, reaccions d'hipersensibilitat, edema d'extremitats inferiors, alteracions dels lípids al plasma, increment de nivells de glucosa en plasma, alteració de la líbido, rampes musculars, anèmia¹.

Contraindicacions ¹

- Hemorràgia vaginal no diagnosticada.
- Sospita, diagnòstic o antecedent de càncer de mama.
- Sospita o diagnòstic de malaltia premaligna o maligna que pugui ser influïda pels esteroides sexuals.
- Hepatopaties agudes o cròniques, o antecedents de malaltia hepàtica sense proves de funció hepàtica normalitzada.
- Síndrome de Dubin-Johnson.
- Melanoma maligne.
- Tromboembolisme venós (TEV) actiu confirmat i trombosi venosa profunda o embòlia pulmonar en els 2 últims anys. Antecedents de TEV recurrent o patologia trombofílica coneguda en pacient sense tractament anticoagulant.
- Episodi de tromboembolisme arterial actiu o recent.
- Hipertriglicèridèmia greu.
- Hipersensibilitat coneguda a alguna de les substàncies actives o excipients del preparat.

Precaucions ¹

Abans d'iniciar una THS és necessari fer una història clínica personal i familiar dirigida a les contraindicacions. S'ha de fer una exploració física general i ginecològica completa. Cal descartar un possible embaràs.

És recomanable valorar la conveniència de no administrar THS o d'anar amb especial precaució en els casos següents:

- Antecedents de tumors estrogenodependents.
- Liomioma, endometriosi, hiperplàsia endometrial.
- Antecedents o sospita de factors de risc d'alteracions tromboembòliques.
- Hipertensió arterial.
- Alteracions hepàtiques (p. ex., porfíria, adenoma hepàtic).
- Diabetis *mellitus* amb afectació vascular.
- Colelitiasi.
- Otosclerosi.
- Migranya o cefalea (intensa).
- Patologia mamària benigna.
- TEV recurrent o trombofília coneguda en tractament amb anticoagulants. En aquestes pacients és aconsellable fer una valoració de la relació benefici / risc. Davant història familiar o sospita de trombofília, fins a no tenir un diagnòstic definitiu o haver iniciat tractament anticoagulant, l'ús de la THS s'ha de considerar contraindicat.

Davant de situacions que puguin comportar un increment del risc de TEV (immobilització perllongada, cirurgia major, traumatismes importants) cal parar atenció especial a les mesures profilàctiques. En els casos en què es preveu una immobilització perllongada, principalment després d'intervenció abdominal i ortopèdica en extremitats inferiors, si és possible, s'ha de considerar la interrupció temporal de la TSH 4-6 setmanes abans.

- Insuficiència renal i cardíaca ja que els estrògens poden provocar la retenció de líquids.
- Asma, epilèpsia o diabetis *mellitus* que hagin empitjorat durant el tractament. Cal reconsiderar la TSH.
- Diabetis. En algunes pacients s'han observat alteracions de tolerància a la glucosa.
- Hipertrigliceridèmia familiar.

Utilització en grups especials

Insuficiència hepàtica i renal: No es disposa d'informació farmacocinètica sobre EV2 / DNG2 en pacients amb aquestes patologies i, d'altra banda, està contraindicat en hepatopaties, motiu pel qual no s'ha d'emprar en aquestes pacients.

Més de 65 anys: L'associació EV2 / DNG2 no ha estat assajada en dones de més de 65 anys per la qual cosa no s'hauria d'emprar després d'aquesta edat.

RESUM DE L'ANÀLISI COMPARATIVA CLIMODIEN® CONTRA KLIOGEST®

1. Eficàcia

L'associació VE2 / DNG2 tan sols s'ha comparat amb l'associació VE2 / E1 / NETA1 i no s'han trobat diferències significatives pel que fa a les variables d'eficàcia principals (millora de l'Índex de Kupperman). Referent a les variables secundàries, el patró de sagnada vaginal, en conjunt, i salvant les deficiències metodològiques que presenta l'estudi, és similar tant en Climodien® com en Kliogest®.

No hi ha estudis comparatius en associacions d'EV2 amb un progestagen amb perfil antiandrogènic com: desogestrel, gestodè, norgestimat, acetat de nomegestrol, medroxiprogesterona i ciproterona.

Conclusió: *Eficàcia similar.*

2. Seguretat

En l'únic estudi comparatiu disponible³ no es van trobar diferències significatives de seguretat entre els tres grups comparats, atesa la variable principal pel que fa al percentatge d'atròfia i material proliferatiu. No hi va haver cap cas d'hiperplàsia en cap grup. Tanmateix, no hi va haver diferència significativa en el gruix de l'endometri, determinat per sonografia endovaginal que es va efectuar 3, 6 i 12 mesos després de l'estudi.

D'altra banda, els efectes adversos amb Climodien® van ser similars als causats per Kliogest®. El més freqüent va ser la mastàlgia per a ambdues associacions (Climodien® 7,5 % vs. Kliogest® 6,5 %) (NS). El segon efecte advers observat va ser la sagnada vaginal (5,5 % i 6,5 %, respectivament).

Dos estudis recents^{4,5} han posat en evidència que el risc de la THS (malaltia coronària, risc d'episodi cerebrovascular, tromboembolisme vascular i neoplàsia de mama) en supera el benefici (reducció de la incidència de fractures òssies i de neoplàsies de còlon).

Conclusió: *Seguretat similar.*

3. Pauta

No representa cap millora respecte a altres alternatives existents al mercat.

Conclusió: *Igual.*

4. Cost

Especialitat	Composició	Preu diari (€)
Merigest 28 c	Estradiol 1 mg + NETA 1 mg	0,20
Perifem 21 c	Estradiol 2 mg + medroxiprogesterona 10 mg	0,26
Climen 21 c	Ciproterona 1 mg + estradiol 2 mg	0,33
Tresequen 28 c	Estradiol 1mgr / estradiol 2 mg + NETA 1 mg / estradiol 1 mg	0,34
Climodien 2/2 28 c	Estradiol 2 mg + dienogest 2 mg	0,48

Conclusió: *El cost és superior a altres alternatives del mercat.*

5. Dictamen

No suposa un avenç terapèutic.

6. Bibliografia

- 1 . Fitxa tècnica del producte. Vademècum internacional. Edició 2002.
Medimedia@medicom.es
- 2 . Wellington K, Perri CM. Estradiol valerate / dienogest. *Drugs*. 2002; 62 (3):491-504.
3. Graser T, Koitchev R, Muller A, Oettel M. Comparison of the efficacy and endometrial safeti of two estradiol valerate / dienogest combinations and Klienogest for continuos combined hormone replacement therapi in postmenopausal womens. *Climacteric*. 2000 Jun; 3 (2): 109-118.
- 4 . Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogens plus progestin in healthi postmenopausal women. Principal results from the women's Health Initiative randomised controled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
5. Million Women Study Collaborators. Greast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.