

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Estradot 25 microgramos/24 horas, parche transdérmico
Estradot 37,5 microgramos/24 horas, parche transdérmico
Estradot 50 microgramos/24 horas, parche transdérmico
Estradot 75 microgramos/24 horas, parche transdérmico

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Parche de 2,5 cm² conteniendo 0,39 mg de estradiol (como hemihidrato) con una tasa de liberación de 25 microgramos de estradiol cada 24 horas.

Parche de 3,75 cm² conteniendo 0,585 mg de estradiol (como hemihidrato) con una tasa de liberación de 37,5 microgramos de estradiol cada 24 horas.

Parche de 5 cm² conteniendo 0,78 mg de estradiol (como hemihidrato) con una tasa de liberación de 50 microgramos de estradiol cada 24 horas.

Parche de 7,5 cm² conteniendo 1,17 mg de estradiol (como hemihidrato) con una tasa de liberación de 75 microgramos de estradiol cada 24 horas.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

Estradot es un parche rectangular con bordes redondeados, compuesto por una capa de adhesivo sensible a la presión que contiene estradiol con soporte polimérico traslúcido en un lado y una lámina protectora en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapia hormonal sustitutiva (THS) para el tratamiento de los síntomas de déficit estrogénico en mujeres postmenopáusicas.

Prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con un riesgo elevado de futuras fracturas, que no toleran o en las que están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de osteoporosis (sólo para Estradot 50 y 75).

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El parche transdérmico se aplica dos veces a la semana, es decir, cada tres o cuatro días.

Síntomas de deficiencia estrogénica:

Estradot está disponible en cuatro concentraciones: 25, 37,5, 50 y 75. 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 también apartado 4.4).

Dependiendo de la respuesta clínica la dosis puede ser ajustada a las necesidades individuales de cada paciente. Si, después de tres meses la respuesta en el alivio de los síntomas es insuficiente, la dosis puede aumentarse. Si aparecen síntomas de sobredosificación (por ejemplo tensión mamaria) la dosis debe reducirse.

Prevención de la osteoporosis postmenopáusica:

Estradot está disponible en dos concentraciones: 50 y 75.

El tratamiento debe iniciarse con el parche de Estradot 50 microgramos /24 horas. Se pueden hacer ajustes de dosis utilizando los parches de Estradot 50 y 75 microgramos.

Instrucciones generales

Estradot se administra como terapia continua (aplicación ininterrumpida dos veces a la semana).

En mujeres con útero intacto, Estradot debería combinarse con un progestágeno aprobado para la adición al tratamiento de estrógeno en un régimen de dosis continuo secuencial: el estrógeno se dosifica de forma continua. Se añade el progestágeno durante al menos 12 –14 días de cada ciclo de 28 días de forma secuencial.

No se recomienda la adición de un progestágeno en mujeres histerectomizadas a menos que exista un diagnóstico previo de endometriosis.

En mujeres que no están utilizando THS o en las que pasen de un producto de THS continua combinada, el tratamiento puede iniciarse cualquier día. En mujeres que pasen de THS en régimen secuencial, el tratamiento debe iniciarse el día después de completar el régimen anterior.

Forma de administración

La cara adhesiva de Estradot debe colocarse en una zona limpia y seca del abdomen. ***Estradot no debe colocarse en los senos.***

Estradot debe sustituirse dos veces por semana. El lugar de aplicación debe cambiar, con un intervalo de, al menos una semana, entre dos aplicaciones en un lugar determinado. El lugar de aplicación no debe estar grasiento, dañado o irritado. Debe evitarse su colocación en la cintura porque la ropa ajustada puede despegar el parche. El parche debe ser aplicado inmediatamente después de abrir el sobre y quitar la lámina protectora. Se debe presionar el parche firmemente con la palma de la mano a la piel durante, al menos 10 segundos, asegurando un buen contacto especialmente en los bordes.

Si el parche se despeg, puede volver a colocarse el mismo parche. Si es necesario, puede aplicarse un nuevo parche. En cualquier caso, debe continuarse la pauta de tratamiento original. El parche puede llevarse durante el baño.

Si una mujer ha olvidado la aplicación de un parche, debe aplicarse un nuevo parche tan pronto como sea posible. El parche siguiente deberá aplicarse según la pauta de tratamiento original. La interrupción del tratamiento puede aumentar la posibilidad de sangrados irregulares y manchados.

4.3. Contraindicaciones

- Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo.
- Tumores estrógeno-dependientes malignos o sospecha de los mismos (por ejemplo cáncer de endometrio);
- Hemorragia vaginal no diagnosticada;
- Hiperplasia de endometrio no tratada;
- Tromboembolismo venoso actual o previo (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);
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas;
- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.;
- Porfiria.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS sólo 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.

Estradot 25 y Estradot 37,5 no están indicados para osteoporosis.

La evidencia de 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 las mismas puede ser más favorable que en mujeres de mayor edad.

Exploración médica/seguimiento

Antes de iniciar o reinstaurar la THS debe realizarse la historia clínica completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo pechos y pelvis) debe estar dirigida por la historia clínica y por las contraindicaciones y advertencias de empleo. Durante el tratamiento se recomiendan exámenes médicos regulares cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de cada paciente. Las pacientes deben ser advertidas de cuáles son los cambios en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera (ver “cáncer de mama” más adelante). Las exploraciones utilizando las técnicas de imagen adecuadas, p.ej. mamografía, deben llevarse a cabo periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

Condiciones que necesitan supervisión

Si se presenta alguna de las situaciones descritas a continuación o si han ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo la paciente debe vigilarse estrechamente. Debe considerarse que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Estradot, en particular:

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

Las razones para una interrupción inmediata del tratamiento son:

El tratamiento deberá ser interrumpido cuando se descubra una contraindicación y en las siguientes situaciones:

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

Hiperplasia y carcinoma de endometrio

En mujeres con un útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio aumenta cuando se administran estrógenos solos durante periodos prolongados. El aumento notificado del riesgo de cáncer de endometrio entre las pacientes tratadas únicamente con estrógenos varía de 2 a 12 veces en comparación con las no usuarias, dependiendo de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógeno (ver sección 4.8). Una vez interrumpido el tratamiento, el riesgo puede permanecer elevado durante por lo menos 10 años.

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

No se ha estudiado la seguridad endometrial de la adición de progestágenos para el uso de Estradot 75.

Durante los primeros meses de tratamiento pueden aparecer hemorragias y manchados espontáneos. Si éstos aparecen después de algún tiempo de tratamiento o si continúan después de interrumpir el tratamiento, debe investigarse la causa, lo que puede incluir una biopsia de endometrio para excluir procesos malignos.

La estimulación con estrógenos solos puede provocar una transformación premaligna o maligna en los focos residuales de endometriosis. Por lo tanto, en mujeres hysterectomizadas debido a endometriosis debe considerarse la adición de un progestágeno al tratamiento sustitutivo con estrógeno, si se conoce que existe una endometriosis residual.

Cáncer de mama

La evidencia global muestra un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS con combinación de estrógeno-progestágeno o THS con estrógenos solo, que depende de la duración del uso de THS.

Terapia combinada estrógeno-progestágeno

- 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.).

Monoterapia estrogénica

- El ensayo WHI mostró que no hay incremento alguno en el riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas usando THS de estrógenos solos. Estudios observacionales han descrito, en su mayoría, un pequeño aumento del riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado que es menor al riesgo encontrado en pacientes tratadas con combinaciones 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 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 afectar negativamente la detección radiológica del 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 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), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Tales sucesos es más probable que tengan lugar durante el primer año de tratamiento con THS que después (ver sección 4.8).

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (índice de masa corporal > 30Kg/m²), embarazo/postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No hay consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición de TEV.

- Las pacientes con estados trombofílicos conocidos tienen más riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. La THS está, por lo tanto, contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3).

- Las mujeres que ya estén siendo tratadas con anticoagulantes de forma crónica requieren una valoración cuidadosa del beneficio-riesgo del uso de THS.
- Como en todos los pacientes postoperatorios, se deben considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV después de la cirugía. En caso de inmovilización prolongada después de una intervención quirúrgica programada, se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con THS de 4 a 6 semanas antes de la operación. El tratamiento no debe reinstaurarse hasta que la mujer tenga movilidad completa.
- En mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se puede ofrecer un cribado después de haber informado detalladamente de sus limitaciones (sólo una parte de los defectos trombofílicos se identifican mediante el cribado). Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en familiares o si el defecto es 'grave' (p.ej. deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C, o una combinación de trastornos), la THS está contraindicada.
- Se interrumpirá la administración del producto si se desarrolla TEV después de iniciado el tratamiento. Las pacientes deben ser advertidas de que se pongan en contacto inmediatamente con su médico cuando se den cuenta de un potencial síntoma tromboembólico (p. ej. hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad arterial coronaria (EAC)

- Los ensayos clínicos controlados randomizados no han mostrado evidencias de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin enfermedad arterial coronaria que recibieron THS combinada estrógeno-progestágeno o THS de estrógenos solos.

Terapia combinada estrógeno-progestágeno

El riesgo relativo de enfermedad coronaria durante el tratamiento con THS combinada estrógeno-progestágeno aumenta ligeramente. Como el riesgo absoluto basal de enfermedad coronaria depende en gran medida de la edad, el número de casos adicionales de enfermedad coronaria debido al tratamiento con estrógeno-progestágeno es muy bajo en mujeres sanas próximas a la menopausia, pero se incrementará a edades más avanzadas.

Monoterapia estrogénica

Resultados de ensayos clínicos aleatorizados controlados mostraron una ausencia de aumento de riesgo de enfermedad coronaria en mujeres histerectomizadas en terapia con estrógenos solos.

Accidente isquémico cerebrovascular

- La terapia combinada estrógeno-progestágeno y la monoterapia estrogénica se asocian a un riesgo de hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no varía con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres con THS aumentará con la edad (ver sección 4.8).

Reacciones anafilácticas/anafilactoides graves

- En el periodo post-comercialización se han notificado casos de reacciones anafilácticas/anafilactoides, que aparecieron en cualquier momento del tratamiento con estradiol y

que requirieron atención médica de emergencia.

Angioedema

- Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario o adquirido.
- Las pacientes que desarrollaron angioedema después del tratamiento con estradiol no deben ser tratadas con Estradot otra vez.

Otras condiciones

- Los estrógenos pueden causar retención de líquidos y, por lo tanto, debe vigilarse estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca.
- Las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente deberán ser estrechamente controladas durante el tratamiento sustitutivo con estrógenos u hormonas, dado que se han descrito casos raros de elevaciones importantes de triglicéridos plasmáticos, dando lugar a pancreatitis con el uso de terapia con estrógeno en mujeres con esta alteración.
- Los estrógenos aumentan la unión de globulina tiroidea (TBG) dando lugar a niveles aumentados de hormona tiroidea circulante, como refleja la 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 plasmáticas de otras proteínas de unión pueden encontrarse elevadas, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG), la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), lo que dará lugar a una elevación de corticoesteroides circulantes y esteroides sexuales respectivamente. Las concentraciones de hormona activa libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-I-antitripsina o ceruloplasmina, pueden verse también incrementadas.
- El uso de THS no mejora la función cognitiva. Existen algunas evidencias de aumento de riesgo de probable demencia en mujeres que inician el tratamiento combinado continuo o la THS de estrógenos solos después de los 65 años.
- La sensibilización por contacto se sabe que ocurre con todas las aplicaciones tópicas. Aunque es extremadamente raro, las mujeres que desarrollen sensibilización por contacto a alguno de los componentes del parche deberían ser advertidas de que podrían padecer una reacción de hipersensibilidad grave con la exposición continuada al agente causante.

Elevaciones de ALT

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

combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir y con la pauta de glecaprevir/pibrentasvir. Ver sección 4.5.

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 los enzimas metabolizadores de fármacos, específicamente los enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p. ej. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir y nelfinavir, aunque son inhibidores potentes, contrariamente muestran propiedades inductoras cuando se utilizan de forma concomitante con hormonas esteroides.

Preparaciones a base de plantas medicinales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos (y progestágenos).

Estradiol se metaboliza predominantemente a través de CYP3A4, de manera que la administración concomitante de inhibidores de CYP3A4 como ketoconazol, ermitromicina puede resultar en un incremento en la exposición de estradiol.

La administración transdérmica de THS evita el efecto de primer paso hepático, y por lo tanto, la aplicación transdérmica de estrógenos (y progestágenos) podría estar menos afectada por los medicamentos inductores enzimáticos que la administración oral de hormonas.

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

La terapia estrogénica puede influir en algunos resultados de laboratorio como, por ejemplo, tests de tolerancia a la glucosa o de función tiroidea.

Interacciones farmacodinámicas

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Estradot no está indicado durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con Estradot, éste debe interrumpirse inmediatamente.

Los resultados de la mayoría de estudios epidemiológicos hasta la fecha muestran que no hay exposición fetal a los estrógenos, lo que indica que no existe efecto teratogénico o fetotóxico.

Lactancia

Estradot no está indicado durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Estradot no tiene ninguna influencia, o ésta es insignificante, sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

El efecto adverso más observado es eritema leve en el lugar de aplicación (16,6%). Se observó eritema después de retirar el parche por descamación de la piel en el lugar de aplicación. También se observó prurito leve y erupción alrededor del lugar de aplicación.

Las reacciones adversas (Tabla 1) están clasificadas en función de su frecuencia; las más frecuentes primero, usando la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se encuentran en orden de gravedad decreciente.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas a partir de ensayos clínicos y experiencia post-comercialización con Estradot o con terapia estrogénica en general:

Tabla 1

| | |
|--|---|
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | |
| No conocida*: | Cáncer de mama |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Rara: | Hipersensibilidad |
| Muy rara: | Urticaria, reacción anafiláctica |
| No conocida*: | Reacción anafilactoide |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | |
| Muy rara: | Disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono. |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Frecuente: | Depresión, nerviosismo, alteración del estado de ánimo |
| Rara: | Trastorno de la libido |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Muy frecuente: | Cefalea |
| Frecuente: | Insomnio |
| Poco frecuente: | Migraña, vértigo |
| Rara: | Parestesia |
| Muy rara: | Corea |
| Trastornos oculares | |
| Muy rara: | Intolerancia a lentillas |
| Trastornos vasculares | |
| Poco frecuente: | Hipertensión |

| | |
|--|--|
| Rara: | Embolismo venoso |
| No conocida*: | Embolismo |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuente: | Náuseas, dispepsia, diarrea, dolor y distensión abdominal. |
| Poco frecuente: | Vómitos. |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Rara: | Colelitiasis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Muy frecuente: | Reacciones en el lugar de aplicación**, eritema |
| Frecuente: | Acné, erupción, prurito, sequedad de piel |
| Poco frecuente: | Decoloración de la piel |
| Rara: | Alopecia |
| Muy rara: | Necrosis de la piel, hirsutismo |
| No conocida*: | Angioedema, dermatitis de contacto, cloasma |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Frecuente: | Dolor de espalda |
| Rara: | Miastenia |
| No conocida* | Dolor en extremidades |
| Trastornos del aparato reproductor y de las mamas: | |
| Muy frecuente: | Tensión y dolor en los pechos, dismenorrea, alteraciones menstruales |
| Frecuente: | Aumento del tamaño de los pechos, menorragia, flujo vaginal, sangrados vaginales irregulares, espasmos uterinos, vaginitis, infección vaginal, hiperplasia endometrial |
| Rara: | Leiomioma uterino, quistes en trompas de falopio, pólipos cervicales |
| No conocida*: | Enfermedad fibroquística de las mamas |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Frecuente: | Dolor, astenia, edema periférico, fluctuaciones de peso |
| Exploraciones complementarias | |
| Poco frecuente: | Transaminasas elevadas. |
| No conocida*: | Test de función hepática anormal |

(*) Descrito en experiencia post-comercialización

(**) Las reacciones en el lugar de la aplicación incluyen sangrado localizado, morados, ardor, incomodidad, sequedad, eccema, edema, eritema, inflamación, irritación, dolor, pápulas, parestesia, picor, prurito, erupción, decoloración de la piel, pigmentación cutánea, hinchazón, urticaria y vesículas.

Riesgo de cáncer de mama

- En mujeres que toman terapia combinada con estrógeno-progestágeno durante más de 5 años se ha notificado un riesgo de ser diagnosticado un cáncer de mama hasta dos veces mayor.
- El aumento del riesgo en mujeres que reciben tratamiento con estrógenos solos es menor que el observado en mujeres que reciben combinaciones de estrógeno-progestágeno,
- El nivel de riesgo depende de la duración del tratamiento (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 del 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 | Incidencia por cada 1000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un | Riesgo relativo | Casos adicionales por cada 1000 mujeres usuarias de THS |
|------------------------|--|-----------------|---|
|------------------------|--|-----------------|---|

| THS (años) | periodo de 5 años (50-54 años)* | | después de 5 años |
|------------|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| | | THS con estrógenos solos | |
| 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: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama difiere según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente

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

| Edad al comienzo de la THS (años) | Incidencia por cada 1000 mujeres que nunca hayan usado THS en un periodo de 10 años (50-59)* | Riesgo relativo | Casos adicionales por cada 1000 mujeres que toman THS tras 10 años |
|-----------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| | | THS con estrógenos 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 de 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.

Estudios US WHI – Riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de tratamiento

| Rango de edad (años) | Incidencia por cada 1000 mujeres en el grupo placebo a lo largo de 5 años | Razón de riesgo y 95% IC | Casos adicionales por cada 1000 mujeres usuarias de THS a lo largo de 5 años (95%IC) |
|----------------------|---|-----------------------------------|--|
| | | CEE sólo estrógenos | |
| 50 - 79 | 21 | 0,8 (0,7 – 1,0) | -4 (-6 – 0)* |
| | | CEE+MPA estrógeno & progestágeno‡ | |
| 50 - 79 | 174 | 1,2 (1,0 – 1,5) | +4 (0 – 9) |

‡Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían sido tratadas con THS con anterioridad al estudio, no hubo un aumento evidente en el riesgo durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años el riesgo era mayor que para las mujeres no tratadas.

*Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostró un aumento en el riesgo de cáncer de mama.

Riesgo de cáncer de endometrio

Mujeres postmenopáusicas con útero

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

En mujeres con útero, el uso de THS de estrógenos solos no está recomendado porque incrementa el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4).

Dependiendo de la duración del tratamiento de estrógenos solos y de la dosis de estrógenos, el incremento del riesgo de cáncer de endometrio en estudios epidemiológicos varía entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados por cada 1.000 mujeres de edades comprendidas entre 50 y 65 años.

La adición de un progestágeno a una terapia de estrógenos solos, durante al menos 12 días por ciclo puede prevenir este incremento del riesgo. En el ensayo Million Woman, el uso de THS combinada (secuencial o continua) durante 5 años no incrementó 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 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 2000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2000 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 a continuación los resultados de los estudios WHI:

Estudios WHI – Riesgo adicional de TEV a lo largo de 5 años de tratamiento

| Rango de edad (años) | Incidencia por cada 1.000 mujeres el grupo placebo a lo largo de 5 años | Razón de riesgo y 95% IC | Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS |
|--|---|--------------------------|--|
| Estrógenos solos orales* | | | |
| 50 - 59 | 7 | 1,2 (0,6 – 2,4) | 1 (-3 – 10) |
| Combinación estrógeno-progestágeno vía oral | | | |
| 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 TSH combinada estrógeno-progestágeno de edad superior a los 60 años (ver sección 4.4).

Riesgo de accidente isquémico cerebrovascular

- El uso de terapias con estrógenos solos o terapia combinada 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 tratamiento, pero como el riesgo basal es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres tratadas con THS se verá incrementado con la edad, ver sección 4.4.

Estudios WHI combinados – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* a lo largo de 5 años de tratamiento

| Rango de edad (años) | Incidencia por cada 1,000 mujeres en el grupo placebo a lo largo de 5 años | Razón de riesgo y 95% IC | Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS a lo largo de 5 años |
|----------------------|--|--------------------------|---|
| 50 – 59 | 8 | 1,3 (1.1 - 1.6) | 3 (1 - 5) |

* No se diferenció entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

Se han notificado otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento de estrógeno/progestágeno:

- Enfermedad de la vesícula biliar.

- Trastornos de la piel y de tejido subcutáneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Probable demencia por encima de los 65 años de edad (ver apartado 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 (www.notificaram.es).

4.9. Sobredosis

Debido a la vía de administración, no es probable que aparezca sobredosificación aguda. Los principales efectos de la sobredosificación durante el uso clínico son sensibilidad mamaria y/o sangrado vaginal. Si se presentasen estos síntomas se debe considerar una reducción de dosis. Los efectos de sobredosificación pueden revertirse quitando el parche.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Estrógenos. código ATC: G03C A 03

El principio activo de Estradot, 17 β -estradiol sintético, es idéntico química y biológicamente al estradiol endógeno humano. Sustituye la pérdida de la producción de estrógeno en mujeres menopáusicas y alivia los síntomas menopáusicos.

- Alivio de los síntomas derivados de déficit de estrógenos

El alivio de los síntomas menopáusicos aparece durante las primeras semanas del tratamiento.

- Prevención de osteoporosis (sólo para Estradot 50 y 75)

- Los estrógenos previenen la pérdida de masa ósea después de la menopausia o tras ovariectomía.
- El déficit de estrógenos durante la menopausia se asocia con un aumento del intercambio óseo y una disminución de masa ósea. El efecto de los estrógenos sobre la densidad mineral ósea es dosis-dependiente. La protección parece que es efectiva durante el tiempo que dura el tratamiento. Después de suspender el tratamiento con THS, la pérdida de masa ósea se produce a un ritmo similar al de mujeres que no han sido tratadas.
- La evidencia procedente del estudio WHI y meta-análisis de ensayos clínicos muestra que el uso actual de la THS, sola o en combinación con progestágeno (administrada predominantemente a mujeres sanas) reduce el riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y de otras fracturas osteoporóticas. La THS también puede prevenir fracturas en mujeres con densidad mineral ósea baja y/o osteoporosis establecida, pero la evidencia para avalar esto es limitada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La administración transdérmica del estradiol alcanza concentraciones terapéuticas plasmáticas utilizando una dosis total de estradiol inferior a la requerida con la administración oral, mientras que los niveles plasmáticos de estrona y de los conjugados de estrona son inferiores con la vía transdérmica.

En estudios en mujeres postmenopáusicas, con la aplicación de parches de Estradot 25, 37,5 y 50 microgramos/24 horas como media niveles máximos de estradiol sérico ($C_{máx}$) fueron de aproximadamente 25 pg/ml, 35 pg/ml y 50 - 55 pg/ml, respectivamente. Se ha demostrado una farmacocinética lineal para estradiol tras la administración transdérmica.

En el estado estacionario, tras aplicaciones repetidas de parches de Estradot 50 microgramos/24 horas, los valores de $C_{máx}$ y $C_{mín}$ fueron 57 y 28 pg/ml, para estradiol y 42 y 31 pg/ml para estrona, respectivamente.

Distribución

El estradiol se une a proteínas plasmáticas, como la globulina transportadora de hormonas sexuales y la albúmina, en más de un 50%. Sólo un 2% está libre y es biológicamente activo.

Metabolismo o Biotransformación

Administrado transdérmicamente, el estradiol se metaboliza igual que la hormona endógena. El estradiol se metaboliza principalmente en el hígado a estrona y, posteriormente, a estriol, epiestriol y catecol-estrógenos, que son a su vez conjugados formando sulfatos y glucurónidos. Las isoformas CYP1A2 y CYP3A4 del citocromo P450 catalizan la hidroxilación del estradiol para formar estriol. El estriol es glucuronidado por UGT1A1 y UGT2B7 en humanos. Los metabolitos de estradiol están sujetos a circulación enterohepática.

Eliminación

Los ésteres de sulfato y glucurónido junto con una pequeña proporción de estradiol y otros diversos metabolitos son excretados en la orina. Sólo una pequeña cantidad se excreta en las heces. Debido a que el estradiol tiene una semivida corta (aproximadamente de una hora), las concentraciones séricas de estradiol y estrona retornaron a valores basales dentro de las 24 horas siguientes a la retirada del parche.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de toxicidad del estradiol está muy bien establecido. La administración continuada a largo plazo de estrógenos naturales y sintéticos en determinadas especies animales aumenta la frecuencia de carcinomas de mama, útero, cérvix, vagina, testículos e hígado, así como la frecuencia de tumores linfoides y pituitarios.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Matriz adhesiva:

- adhesivo acrílico
- adhesivo de silicona
- alcohol oleico
- dipropilenglicol
- povidona (E 1201)

Lámina externa:

- Copolímero de etileno/vinilacetato y copolímero laminado de cloruro de vinilideno/acrilato de metilo

Lámina de liberación:

- Película de poliéster recubierta de fluoropolímero.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No refrigerar ni congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada parche de Estradot está sellado individualmente en un sobre de lámina de aluminio.

Los parches se encuentran en cajas de 2, 8, 24 y 26 parches.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los parches transdérmicos utilizados deben ser plegados por la mitad con la superficie adhesiva hacia dentro, desechados de forma segura y fuera del alcance y la vista de los niños. Cualquier parche transdérmico usado o sin usar se debe eliminar de acuerdo con la normativa legal local o devuelto a la farmacia, preferiblemente en el envase original.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.

Centro Empresarial Parque Norte

Edificio Roble

C/ Serrano Galvache, 56

28033 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Estradot 25 microgramos parches transdérmicos: 66.103

Estradot 37,5 microgramos parches transdérmicos: 64.707

Estradot 50 microgramos parches transdérmicos: 64.704

Estradot 75 microgramos parches transdérmicos: 64.705

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

Estradot 37,5, 50 y 75: 3 de Mayo de 2002 / 31 de Julio de 2006

Estradot 25: 1 de Junio de 2004 / 31 de Julio de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2022

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.es/>