

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ESTRACOMB TTS® parches transdérmicos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Estracomb TTS contiene dos tipos de parches:

Parches A: estradiol (DCI) 4,0 mg (con una tasa nominal de liberación de 50 µg/día).

Parches B: estradiol (DCI) 10,0 mg, noretisterona acetato (DCI) 30,0 mg (con una tasa nominal de liberación de estradiol de 50 µg/día y de noretisterona acetato de 250 µg/día).

Lista de excipientes, en 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parches transdérmicos.

Estracomb TTS contiene 4 parches transdérmicos de estradiol (E2) (identificados como Parches A) y 4 parches transdérmicos de estradiol (E2) y noretisterona acetato (NETA) (identificados como Parches B),

Parche A: Parche adhesivo delgado, multilaminado, redondo y transparente para aplicación en un área intacta de la piel. Una membrana de liberación que controla la cesión continua de la sustancia activa, el estradiol, desde el depósito hasta la piel a través de la capa adhesiva; el estradiol atraviesa la piel y pasa directamente a la sangre. (Figura del Parche A)

Parche B: Parche adhesivo delgado, multilaminado y de forma binocular, transparente para aplicación en un área intacta de la piel. Una membrana de liberación que controla la cesión continua de las sustancias activas, noetisterona acetato (NETA) y estradiol, desde el depósito hasta la piel a través de la capa adhesiva. Ambas sustancias pasan directamente a la sangre. (Figura del Parche B)

La liberación de las sustancias activas se mantiene durante 4 días.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de los signos y síntomas de déficit estrogénico debido a la menopausia, en las mujeres con útero intacto, p.ej. sofocos, sudoración nocturna, trastornos urogenitales (vulvovaginitis atrófica)
- Prevención de osteoporosis en mujeres postmeopáusicas con riesgo elevado de futuras fracturas, que no toleran o en las que están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de osteoporosis.
- La experiencia en el tratamiento de mujeres mayores de 65 años es limitada.

4.2 Posología y forma de administración

Adultos y pacientes de edad avanzada

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.

Estracomb TTS proporciona un tratamiento continuo de estrógeno y secuencial de progestágeno a mujeres con útero intacto.

Un ciclo terapéutico de Estracomb TTS comprende cuatro parches A y cuatro parches B. El tratamiento se inicia con un parche A. Durante dos semanas se aplica un parche A dos veces por semana, es decir, se cambia el parche cada 3-4 días. Durante las dos semanas siguientes se aplica un parche B dos veces por semana, es decir, el parche se cambia también cada 3-4 días. El ciclo terapéutico siguiente se vuelve a empezar con el parche A inmediatamente después de haber retirado el último parche B.

La administración cíclica del progestágeno NETA provoca una hemorragia cíclica regular en la mayoría de las pacientes. La hemorragia suele aparecer al final de la fase de aplicación del parche B. Es de esperar que la duración y la intensidad de la hemorragia sean similares a las de un ciclo menstrual normal. Existen variaciones individuales en estos parámetros. El primer parche A del nuevo ciclo se aplicará sin tener en cuenta la duración de la hemorragia.

En mujeres que no estén siendo tratadas con terapia hormonal sustitutiva o en mujeres que reciban un tratamiento continuo combinado de estrógeno/progestágeno, el tratamiento puede ser iniciado en cualquier momento. En mujeres que están siendo tratadas de forma secuencial, el tratamiento deberá iniciarse el día siguiente a la finalización del régimen anterior.

Niños

Estracomb TTS no debe utilizarse en niños.

4.3 Contraindicaciones

Estracomb TTS no debe ser utilizado en mujeres que estén en alguna de estas situaciones:

- Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo;
- Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (p.ej. cáncer de endometrio);
- Hemorragia vaginal no diagnosticada;
- Hiperplasia de endometrio no tratada;
- Tromboembolismo venoso (TEV) idiopático o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar);
- Alteración trombofílica conocida;
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p.ej. angina, infarto de miocardio);
- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes;
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas,
- 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.

Antes de iniciar o reinstaurar el tratamiento hormonal de sustitución (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 cuales son los cambios que detecten en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera (ver "cáncer de mama" más adelante). Las exploraciones, incluyendo mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

Se deberá siempre considerar la administración de la menor dosis y la duración de tratamiento más corta.

Las mujeres histerectomizadas que requieren terapia hormonal postmenopáusica deberán recibir tratamiento sustitutivo con estrógenos solos a no ser que exista un diagnóstico de endometriosis.

Las condiciones que seguidamente se enumeran pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Estracomb TTS:

Si aparece cualquiera de estas situaciones o ha ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo debe vigilarse estrechamente a la paciente.

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

Si se diagnostica un empeoramiento de cualquiera de las condiciones anteriores o se sospecha su aparición durante el tratamiento con THS, deberán reevaluarse los beneficios y riesgos de la THS y en base a ello la pertinencia de continuar el tratamiento.

Se deberá suspender inmediatamente el tratamiento si aparece cualquiera de las siguientes situaciones: ictericia o deterioro de la función hepática, aumento significativo de la presión arterial, dolor de cabeza de tipo migrañoso y embarazo, o en caso de que aparezca cualquiera de las condiciones descritas en el apartado 4.3 Contraindicaciones.

Cáncer de endometrio

El riesgo de hiperplasia y de cáncer de endometrio se incrementa en mujeres que reciben estrógenos solos durante períodos prolongados. La adición de un progestágeno durante al menos 12 días por ciclo en mujeres histerectomizadas, reduce de manera importante este riesgo, (ver apartado 4.8.).

Durante los primeros meses de tratamiento suelen producirse hemorragias y sangrados irregulares. Si estas hemorragias 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 endometrial para excluir malignidad endometrial.

Cáncer de mama

El ensayo clínico controlado Women's Health Initiative (WHI), el Milion Women Study (MWS) y otros estudios epidemiológicos han revelado un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que están tomando estrógenos, estrógenos combinados con progestágenos o tibolona como THS durante varios años (ver apartado 4.8). Para todos los productos de THS, el incremento del riesgo comienza a ser aparente en los primeros años de uso y aumenta con la duración del tratamiento, retornando a los valores basales a lo largo de aproximadamente 5 años después de suspender el mismo.

En el MWS el riesgo de cáncer de mama con estrógenos equinos conjugados o estradiol resultó mayor cuando se combinaron con un progestágeno, ya sea de forma continua o secuencial, siendo esto independiente del tipo de progestágeno. Los datos no indicaron un riesgo diferente entre distintas vías de administración.

En el estudio WHI , la administración en forma continua de estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona se asoció con tumores de mama de tamaño ligeramente mayor y también con una mayor frecuencia de metástasis en nódulos linfáticos comparado con el placebo.

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

Tromboembolismo venoso

La THS se asocia con un mayor riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Un ensayo controlado randomizado y estudios epidemiológicos han encontrado un riesgo de 2 a 3 veces mayor en las pacientes tratadas que en las no tratadas. Para mujeres no tratadas, se estima que el número de casos de TEV que aparecen en un periodo de 5 años es de unos 3 por cada 1000 mujeres de 50-59 años y de 8 por cada 1000 mujeres de 60-69 años. Se estima que en mujeres sanas que utilizan THS durante 5 años, el número adicional de casos de TEV en un periodo de 5 años sería de 2 a 6 (mejor estimación = 4) de cada 1000 mujeres de 50-59 años y de 5 a 15 (mejor estimación = 9) de cada 1000 mujeres de 60-69 años. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS (ver apartado 4.8).

Deberá evaluarse cuidadosamente en consulta con la paciente el balance riesgo/beneficio de la THS cuando esté presente algún factor de riesgo de aparición de TEV que no constituya una contraindicación.

Entre los factores de riesgo de TEV caben mencionar antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal $> 30\text{Kg/m}^2$) y lupus eritematoso sistémico (LES). No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV.

Las pacientes con antecedentes de TEV o estados trombofílicos conocidos tienen más riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. Con el fin de descartar una posible predisposición trombofílica se deberá estudiar la existencia de antecedentes personales o familiares de tromboembolismo o aborto espontáneo recurrentes. En estas pacientes el uso de THS ha de considerarse contraindicado hasta que se haya realizado una evaluación a fondo de los factores

trombofílicos o se haya iniciado el tratamiento anticoagulante. 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 riesgo de TEV puede incrementarse temporalmente con una inmovilización prolongada, y tras un traumatismo importante o cirugía mayor . Tras una intervención quirúrgica, y al igual que a todas las pacientes en el postoperatorio, se prestará especial atención a las medidas profilácticas para prevenir el TEV. Es conveniente la interrupción temporal del tratamiento de 4 a 6 semanas antes de intervenciones quirúrgicas tras las que se prevea una inmovilización prolongada como puede ser la cirugía electiva, particularmente cirugía abdominal y la cirugía ortopédica de miembros inferiores. El tratamiento no debe reinstaurarse hasta que la mujer tenga de nuevo movilidad completa.

El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Las mujeres 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 (p. ej. tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad cardiovascular

No deberá utilizarse la THS para prevenir enfermedades cardiovasculares.

Los datos de ensayos clínicos controlados randomizados no muestran beneficio cardiovascular con el tratamiento continuo combinado con estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (MPA). Dos ensayos clínicos a gran escala (WHI y HERS: Herat and Estrogen/progestin replacement Study) han demostrado un posible aumento de riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio global.

En un gran ensayo clínico randomizado (ensayo WHI) se halló, como resultado secundario, un aumento del riesgo de accidente vascular cerebral de tipo isquémico en mujeres sanas durante el tratamiento continuo combinado con estrógenos conjugados y MPA. En mujeres que no utilizan THS, se estima que el número de casos de accidente vascular cerebral que aparecen en un periodo de 5 años es de unas 3 por cada 1000 mujeres de 50-59 años y de 11 por cada 1000 mujeres de 60-69 años. Se estima que para mujeres que utilizan estrógenos conjugados y MPA durante 5 años, el número de casos adicionales será de 0 a 3 (mejor estimación = 1) por cada 1000 mujeres tratadas de 50-59 años y de 1 a 9 (mejor estimación = 4) por cada 1000 mujeres tratadas de 60-69 años.

Para otros productos de THS existen solamente datos limitados procedentes de ensayos controlados randomizados que evalúen el riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovascular o de accidente vascular cerebral asociado a THS. Por lo tanto, no existen datos que apoyen que la frecuencia de acontecimientos cardiovasculares o de accidentes vasculares cerebrales pueda ser diferente con Estracomb TTS.

Cáncer de ovario

El tratamiento a largo plazo con THS (al menos de 5 a 10 años) con productos que contienen estrógeno sólo, en mujeres histerectomizadas se ha asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. No está claro si el uso a largo plazo de THS combinada supone un riesgo diferente al de los productos que sólo contienen estrógeno.

Otras condiciones

Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos. También se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con insuficiencia renal en fase terminal ya que el nivel plasmático de los principios activos circulantes de Estracomb TTS es probable que aumente.

Las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente 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 oral con estrógeno en pacientes con esta alteración.

Aunque los datos recogidos hasta la actualidad sugieren que los estrógenos no alteran el metabolismo de los carbohidratos, las mujeres diabéticas deberán ser controladas durante el inicio del tratamiento hasta que no se disponga de más información.

La THS no debe utilizarse para mejorar la función cognitiva o prevenir el deterioro cognitivo, ya que no se ha demostrado eficacia en esta indicación. Existen datos del ensayo WHI que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres comienzan el tratamiento continuo combinado con estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona después de los 65 años. Se desconoce si estos hallazgos son aplicables a mujeres postmenopáusicas más jóvenes o a otros productos utilizados como THS.

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 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 de unión pueden también verse modificadas, 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 los niveles de corticosteroides y esteroides séricos 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.

Sensibilización por contacto

La sensibilización por contacto ocurre con todas las aplicaciones tópicas. Aunque es extremadamente raro, se deberá advertir a las mujeres que desarrollen sensibilización por contacto a alguno de los componentes del parche de que podría aparecer una reacción de hipersensibilidad grave con la exposición continuada.

Deberá advertirse a las mujeres que Estracomb TTS no es un anticonceptivo, ni restablecerá la fertilidad.

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, fenitoína, 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 se sabe son inhibidores potentes de los enzimas del citocromo P450, y por lo contrario, 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*) también pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos.

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.

En la administración transdérmica se evita el efecto de primer paso hepático, y por lo tanto, la aplicación transdérmica de estrógenos y progestágenos puede estar menos afectada por los inductores enzimáticos que la administración oral de hormonas.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los datos clínicos disponibles en un número limitado de exposiciones durante el embarazo, no indican la aparición de efectos adversos del acetato de noretisterona en el feto. A dosis mayores a las utilizadas normalmente en anticonceptivos orales y formulaciones de THS se observó masculinización de los fetos femeninos. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha en los que se refería una exposición fetal inadvertida a estrógenos no mostraron efectos teratógenos o fetotóxicos.

Lactancia

Estracomb TTS no está indicado durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

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

4.8 Reacciones adversas

Puede esperarse que aproximadamente un tercio de las mujeres tratadas con Estracomb TTS experimenten reacciones adversas. Todos estos efectos son leves y transitorios. Los acontecimientos adversos más frecuentemente comunicados son tensión y dolor en los pechos (signo del efecto estrogénico o signo de sobredosis), reacciones en el lugar de aplicación, principalmente eritema leve, dismenorrea, alteraciones de la menstruación y cefalea.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas observadas con Estracomb TTS y con otros parches que contienen estradiol / progesterona:

Clase orgánica	Muy frecuente (>1/10)	Frecuente (>1/100 a 1/10)	Poco frecuente (> 1/1.000 a < 1/100)	Rara (> 1/10.000 a < 1/1.000)
Trastornos psiquiátricos	-	Depresión	-	-
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Nerviosismo, cambios de humor, insomnio	Migraña, vértigo	Parestesia
Trastornos vasculares	-	-	Aumento de la presión arterial	Tromboembolismo venoso
Trastornos gastrointestinales	-	Náuseas, dispepsia,	Vómitos	Litiasis biliar

		diarrea, dolor y distensión abdominal		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones en el lugar de aplicación, eritema	Acné, erupción, prurito, sequedad de piel	Decoloración de la piel	-
Trastornos musculoesqueléticos	-	-	-	Miastenia
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Tensión y dolor en los pechos, dismenorrea, alteraciones menstruales	Aumento del tamaño de los pechos, menorragia, leucorrea, sangrados vaginales irregulares, espasmos uterinos, vaginitis, hiperplasia endometrial	-	Leiomioma uterino, quistes paratubulares, pólipos endocervicales
Trastornos generales	-	Dolor, dolor de espalda, astenia, edema periférico, variaciones de peso	-	Cambios en la libido, reacciones alérgicas
Anormalidades de laboratorio	-	-	Aumento de las transaminasas	-

Cáncer de mama

De acuerdo con los datos procedentes de un número elevado de estudios epidemiológicos y un ensayo clínico randomizado controlado frente a placebo, el Women's Health Initiative (WHI), el riesgo global de cáncer de mama aumenta con la duración del tratamiento en usuarias actuales o recientes de THS.

Para los productos que solo contienen estrógenos, la estimación del riesgo relativo (RR) procedente del reanálisis de los datos de 51 estudios epidemiológicos (en los cuales más del 80% del uso de la THS fue con productos que contienen únicamente estrógenos) fue de 1.35 (IC 95%: 1.21-1.49),

estimación similar a la obtenida en el estudio epidemiológico Million Women Study (MWS): 1.30 (IC 95%: 1.21-1.40).

Para productos que contienen estrógenos y progestágenos en combinación, la información procedente de diversos estudios epidemiológicos indica un riesgo global mayor de cáncer de mama que el observado para productos solo con estrógenos.

Los datos procedentes del MWS indican que, comparado con las mujeres que nunca han utilizado la THS, el uso de la combinación estrógeno+progestágeno se asocia un riesgo mayor de cáncer de mama (RR=2,00 IC 95%: 1.88-2.12) que el uso de estrógenos en monoterapia (RR=1.30, IC 95%: 1.21-1.40) o de tibolona (RR=1.45 IC 95%:1.25-1.68).

Los datos procedentes del ensayo WHI proporcionan un riesgo de cáncer de mama de 1.24 (IC 95%: 1.01-1.54) después de 5.6 años de uso de THS combinada de estrógenos y progestágenos (estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona) en comparación con el grupo de mujeres que recibió placebo.

El riesgo absoluto calculado a partir de los datos del MWS y del estudio WHI se presentan a continuación:

El MWS ha estimado a partir de la incidencia media conocida de cáncer de mama en países desarrollados lo siguiente:

- Para mujeres que no usan la THS, se espera que aproximadamente a 32 de cada 1000 se les diagnostique un cáncer de mama entre los 50 y 64 años de edad.
- Por cada 1000 usuarias actuales o recientes de THS, el número de casos adicionales durante este periodo serían los siguientes:
 - Usuarias de productos de THS con estrógenos solos:
 - Entre 0 y 3 (mejor estimación 1.5) tras 5 años de uso
 - Entre 3 y 7 (mejor estimación 5) tras 10 años de uso
 - Usuarias de productos de THS con estrógenos y progestágenos en combinación:
 - Entre 5 y 7 (mejor estimación 6) tras 5 años de uso
 - Entre 18 y 20 (mejor estimación 19) tras 10 años de uso

En el ensayo WHI se ha estimado que, después de 5.6 años de seguimiento de mujeres de edad comprendida entre 50 y 79 años expuestas a la THS combinada de estrógenos y progestágenos (estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona), 8 casos adicionales de cáncer de mama invasivo por 10.000 mujeres-año se deberían al tratamiento). Con los datos del ensayo se ha estimado lo siguiente:Por cada 1000 mujeres tratadas con placebo, en 5 años se diagnosticarían aproximadamente 16 casos de cáncer de mama invasivo.

- Por cada 1000 mujeres usuarias de THS combinada de estrógenos con progestágenos (estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona), el número de casos adicionales se encontraría entre 0 y 9 (mejor estimación 4) tras 5 años de uso

El número de casos adicionales de cáncer de mama en mujeres que usan THS es similar para todas las mujeres que inician el tratamiento con THS, independientemente de la edad de comienzo del mismo (entre edades de 45-65 años) (ver sección 4.4)

Cáncer de endometrio

En mujeres con útero intacto, el riesgo de hiperplasia de endometrio y cancer de endometrio aumenta con la duración del tratamiento con estrógenos solos. De acuerdo con los resultados de estudios epidemiológicos, la mejor estimación del riesgo para mujeres no usuarias de THS es que aproximadamente 5 de cada 1000 mujeres de edades comprendidas entre los 50 y 65 años serán diagnosticadas de cáncer de endometrio. Dependiendo de la duración de tratamiento y la dosis de estrógenos, el incremento del riesgo de cáncer de endometrio en usuarias de estrógenos en monoterapia es de 2 a 12 veces mayor, comparado con las no usuarias. Cuando se añade un progestágeno a la THS con estrógenos solos se reduce de manera muy importante este incremento del riesgo

Otras reacciones adversas muy raras son:

- Trastornos tromboembólicos, exacerbación de venas varicosas, aumento de la tensión arterial
- alteraciones de la piel y subcutáneas: dermatitis alérgica de contacto, pigmentación postinflamatoria reversible, prurito y exantema generalizados.
- alteración de la función hepática asintomática, ictericia colestásica

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

- neoplasias estrógeno-dependientes benignas o malignas, p.ej. cáncer de endometrio
- accidente vascular cerebral
- infarto de miocardio
- demencia

4.9 Sobredosis

Debido a la vía de administración, no es probable que aparezca sobredosificación de estradiol y noretisterona, pero si ésto ocurriese puede revertirse quitando el parche.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia Hormonal sustitutiva. código ATC: G03C FA01

Estradiol

El principio activo, 17 β -estradiol, 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. Los estrógenos previenen la pérdida de masa ósea consecuencia de la menopausia o la ovariectomía.

Como todas las hormonas esteroideas, los estrógenos ejercen sus efectos metabólicos intracelularmente. En las células de los órganos efectores los estrógenos interactúan con un receptor específico formando un complejo que modula la transcripción genética y la posterior síntesis de proteínas. Estos receptores se han identificado en varios órganos como hipotálamo, hipófisis, vagina, uretra, útero, mamas y hígado y en osteoblastos.

Desde la menarquía hasta la menopausia, el estradiol se produce en los folículos ováricos principalmente y es el estrógeno más activo. Después de la menopausia, cuando los ovarios han dejado de funcionar, sólo se produce una pequeña cantidad de estradiol proveniente de la aromatización de la androstendiona y en menor medida de la testosterona por la enzima aromatasa, dando lugar a estrona y estradiol, respectivamente. La estrona es entonces

transformada en estradiol por la enzima 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Ambas enzimas prevalecen en grasa, hígado y tejido muscular.

En muchas mujeres el cese de la producción ovárica de estradiol provoca síntomas vasomotores (sofocos), trastornos del sueño y atrofia progresiva del aparato urogenital, que pueden ser eliminados en gran parte mediante la THS.

Está bien establecido que el tratamiento sustitutivo con estrógenos previene la pérdida ósea postmenopáusica.

La terapia transdérmica con Estracomb TTS (parches A y B) aporta el estrógeno fisiológico, estradiol, de forma inalterada directamente a la sangre. Las concentraciones de estradiol aumentan hasta niveles similares a los de la primera mitad de la fase folicular y se mantienen durante el período de aplicación de 3-4 días. En el plasma se produce un aumento correspondiente del cociente de concentraciones estradiol (E2)/estrona (E1) desde 1:5 - 1:2 a aproximadamente 1:1, es decir a valores semejantes a los que se registran antes de la menopausia en mujeres con función ovárica normal. Así pues, el parche B proporciona una sustitución fisiológica de estrógeno del mismo modo que el parche A.

Después de aplicar estradiol por vía transdérmica durante 28 días, no se observó ningún efecto sobre las concentraciones o la actividad de los factores de coagulación sanguínea: fibrinopéptido A, fibrinógeno de elevado peso molecular y antitrombina III ni sobre las concentraciones de sustrato de renina circulante, de las globulinas fijadoras de hormonas sexuales, de tiroxina o de cortisol. Sin embargo se vio, tan sólo después de tres semanas de aplicación, una reducción dosis-dependiente de la excreción urinaria de calcio e hidroxiprolina. Dicha reducción también se produce durante la fase de tratamiento con los parches B.

Durante la fase de tratamiento con el parche B, la concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales es ligeramente más baja que en la fase de tratamiento con el parche A.

Noretisterona acetato

Los estrógenos promueven el crecimiento del endometrio, por lo cual aumentan la incidencia de hiperplasia de endometrio y el riesgo de carcinoma de endometrio. De los estudios se desprende que la adición de un progestágeno disminuye aunque no elimina el riesgo de hiperplasia de endometrio, y por tanto, del sangrado irregular y del carcinoma de endometrio, comparado con el tratamiento con estrógeno sólo en mujeres no hysterectomizadas.

Noretisterona acetato (NETA) es un progestágeno potente que esencialmente minimiza los efectos biológicos de la hormona progesterona producida de forma endógena. El progestágeno NETA se hidroliza en la piel a noretisterona (NET) que es la hormona activa circulante.

Los efectos de la progesterona sobre los tejidos son dependientes de la estimulación previa de estrógenos y se han identificado receptores de la progesterona en todos los tejidos que contienen receptores de estrógenos (útero, miometrio y endometrio, oviducto, vagina, vulva, mamas, hígado, etc.). La progesterona induce la síntesis proteica y reduce también el número de receptores de estrógenos y progestágenos, limitando así la estimulación excesiva de crecimiento de los tejidos diana por parte de los estrógenos.

La progesterona reduce el número de receptores de estradiol en órganos diana e induce la enzima 17 β -hidroxiesteroidedeshidrogenasa, que oxida localmente el estradiol a su metabolito estrogénico más débil, estrona.

Uno de los principales órganos diana de los progestágenos es el útero, donde actúan induciendo la transformación secretora del endometrio sensibilizado por estrógenos. La eliminación del progestágeno provoca un desprendimiento del endometrio sensibilizado por estrógenos. Sin embargo, también se ha descrito amenorrea durante el tratamiento con Estracomb TTS.

Combinación estradiol y acetato de noretisterona

Los estrógenos sin oposición aumentan la incidencia de hiperplasia endometrial y el riesgo de carcinoma de endometrio. Los estudios realizados indican que la adición de un progestágeno durante 10 o más días de un ciclo de administración de estrógenos disminuye considerablemente

la incidencia de hiperplasia endometrial y por lo tanto el sangrado irregular y el carcinoma de endometrio comparado con el tratamiento con estrógeno solo. Como se demuestra en biopsias endometriales, la administración de los parches A durante 2 semanas en secuencia con los parches B provoca una transformación del endometrio estimulado por el estrógeno a un estado secretor lo cual es efectivo en la minimización del riesgo de hiperplasia de endometrio. El acetato de noretisterona administrado por vía transdérmica no sufre metabolismo de primer paso, por lo que es eficaz a dosis más bajas que las usadas oralmente.

Información sobre los resultados de ensayos clínicos

Alivio de los síntomas derivados del déficit de estrógenos: Se observó un sangrado regular por privación en el 85% de las mujeres con una duración media de 6 días.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Parche A (estradiol)

Los niveles plasmáticos de estradiol tras aplicación repetida del parche A, dos veces por semana, son en promedio de 40-50 pg/ml; alcanzan, por tanto, el margen de concentración fisiológica y están aproximadamente 30-40 pg/ml por encima del valor basal postmenopáusico (10 pg/ml). El estradiol plasmático desciende a dicho valor 24 horas después de finalizado un período de aplicación de cuatro días. El estradiol no se acumula tras la aplicación repetida. El cociente E2/E1 medio en plasma se acerca a 1/1, independientemente de la duración del tratamiento. La cantidad de conjugados de estradiol excretados en orina se mantiene elevada, 2.0-2.5 µg/g de creatinina, durante todo el período de aplicación. A los dos o tres días de haber retirado el parche vuelve al nivel basal de 0.5 µg/g de creatinina.

La semivida de eliminación plasmática de estradiol es de una hora aproximadamente. El aclaramiento metabólico plasmático oscila entre 650 a 900 l/(día x m²). El estradiol se metaboliza principalmente en el hígado. Sus metabolitos más importantes son el estriol y la estrona y sus conjugados (glucurónidos, sulfatos), mucho menos activos que el estradiol. La mayoría de conjugados se excretan en orina. Los metabolitos del estrógeno están sometidos también a circulación enterohepática.

Parche B (estradiol + noretisterona acetato)

La noretisterona acetato (NETA) liberada por el parche B es hidrolizada ampliamente por esterasas durante su difusión a través de la piel. También se hidroliza en la sangre y prácticamente en todos los demás órganos. El producto resultante, la noretisterona (NET), es la hormona activa que circula por el organismo.

La piel es la barrera que limita la tasa de captación de NETA y NET, ya que el flujo de NETA desde el parche es, in vitro, varias veces mayor que el de NETA/NET a través de la epidermis. Sin embargo, la variabilidad interindividual de la captación de NETA/NET es baja. En contraste, la tasa de liberación del estradiol está controlada principalmente por el parche.

Después de la primera aplicación de un parche, los niveles plasmáticos de NET aumentan hasta alcanzar, en 2 días, niveles estacionarios entre 0.5 y 1.0 ng/ml (medias de 0.7-0.8 ng/ml) los cuales se mantienen bastante constantes con las sucesivas aplicaciones, lo cual demuestra la ausencia de un depósito en la piel.

Dos días después de retirar el parche B, las concentraciones de NET vuelven a acercarse al nivel basal inespecífico 0,15 ng/ml. El estradiol liberado por el parche B alcanza un perfil de concentración similar al obtenido con el parche A. No se produce acumulación de ningún esteroide en plasma durante todo el período de aplicación del parche B. La excreción media en orina de conjugados de NET y estradiol corresponde al perfil de concentración respectivo en plasma.

Las AUC plasmáticas individuales y medias tanto de NET como de estradiol son de aprox. el doble cuando se aplican al mismo tiempo dos parches B.

Con la administración repetida del parche B, los niveles plasmáticos de NET están en el mismo rango que los hallados tras la administración única, lo que demuestra la ausencia de un depósito en la piel.

La semivida plasmática de eliminación de NET es de 6-8 horas y el aclaramiento plasmático total promedio de 340 l/día/m² tras administración oral de NETA. La farmacocinética de NET no se altera durante la administración prolongada. La NET se metaboliza sobre todo en el hígado por reducción de la estructura cetónica ,β-insaturada en el anillo A de la molécula. Entre los cuatro estereoisómeros tetrahidrosteroideos posibles, el derivado 5β,3-hidroxi es el metabolito principal en plasma. Estos compuestos se excretan predominantemente en orina o heces en forma gluco- y sulfo-conjugados.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

A dosis fisiológicas bajas de estradiol (similares a las liberadas por Estracomb TTS) el potencial neoplásico es despreciable en animales de experimentación. La mayoría de efectos documentados del estradiol administrado de forma exógena en estudios en animales han sido consecuencia de la administración de dosis muy altas y concuerdan con una respuesta farmacológica exagerada (siendo más notable la aparición de tumores en tejidos que responden a los estrógenos). Sin embargo, el tratamiento a largo plazo sin oposición con dosis fisiológicas de estradiol puede conducir potencialmente a cambios hiperplásicos en órganos reproductivos dependientes de estrógenos como el útero.

En estudios a largo plazo en animales de experimentación con NET y NETA solos o en combinación con estrógenos se produce un espectro similar de formación de tumores con algunas diferencias entre especies. Sin embargo, los resultados de los estudios clínicos y la evidencia epidemiológica del riesgo carcinogénico en humanos se incluyen en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

Etanol, hidroxipropilcelulosa, polietilenterftalato, copolímero de etileno-acetato de vinilo, parafina líquida ligera, poliisobutíleno, capa de silicona en la cara interna de la hoja desprendible (la cual se desecha antes de la aplicación).

6.2 Incompatibilidades

Luz ultravioleta (luz solar). La exposición de los parches a la luz ultravioleta provoca la degradación del estradiol y del NETA. Los parches no deberán, por lo tanto, exponerse a la luz solar. Se aplicarán inmediatamente después de extraerlos del sobre, sobre zonas cutáneas cubiertas por ropa.

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Envase con 8 parches transdérmicos: 4 parches A y 4 parches B, envasados individualmente en sobres termosellados herméticos de lámina de papel/ polietileno/ aluminio/ material termoplástico.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

Inmediatamente después de haber quitado la hoja desprendible (ver figs.), se aplicará el parche sobre una zona cutánea limpia, seca e intacta, libre de aceite y de signos de irritación.

Elegir una zona en la que se formen pocas arrugas durante el movimiento, p.ej. nalgas, caderas o abdomen, y que no esté expuesta a la luz solar, es decir, normalmente cubierta por ropa.

La mejor zona para aplicar el parche son las nalgas ya que la experiencia indica que es la zona de menor irritación cutánea.

Los parches no se aplicarán en los senos ni dos veces seguidas en el mismo lugar.

(Figuras)

7. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
8. **NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
61.064
9. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**
Mayo 2001
10. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**
ENERO 2005