

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ESTRADERM[®] MATRIX 25 microgramos/24 horas parches transdérmicos

ESTRADERM[®] MATRIX 50 microgramos/24 horas parches transdérmicos

ESTRADERM[®] MATRIX 100 microgramos/24 horas parches transdérmicos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Estraderm Matrix 25 microgramos/24 horas parches transdérmicos: estradiol 0,75 mg (permitiendo la liberación controlada de 25 microgramos al día), por parche transdérmico de 11 cm².

Estraderm Matrix 50 microgramos/24 horas parches transdérmicos: estradiol 1,5 mg (permitiendo la liberación controlada de 50 microgramos al día), por parche transdérmico de 22 cm².

Estraderm Matrix 100 microgramos/24 horas parches transdérmicos: estradiol 3,0 mg, (permitiendo la liberación controlada de 100 microgramos al día) por parche transdérmico de 44 cm².

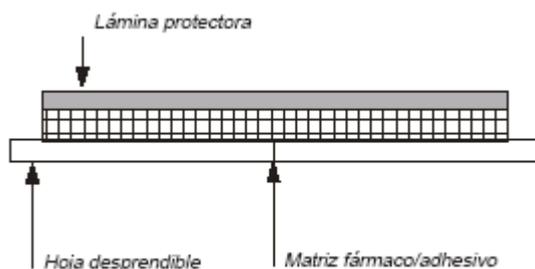
La liberación de la sustancia activa se mantiene durante 4 días.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

El parche es una hoja delgada, plana y multilaminada, cuadrada con ángulos redondeados, sobre una hoja desprendible de mayor tamaño. La matriz fármaco/adhesivo, cubierta por una lámina protectora de poliéster, está en contacto directo con la piel. El estradiol, procedente de la matriz adhesiva, atraviesa la piel y pasa directamente a la sangre. La liberación se mantiene durante 4 días.



4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

El tratamiento con Estraderm Matrix está indicado en los siguientes casos:

- Terapia hormonal sustitutiva (THS) para el tratamiento de los signos y síntomas de déficit estrogénico debido a la menopausia, natural o provocada quirúrgicamente, al menos 6 meses desde la última menstruación, p.ej. sofocos, sudoración nocturna, trastornos urogenitales (vulvovaginitis atrófica).
- Prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de futuras fracturas, que no toleran o en las que están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de osteoporosis (ver sección 4.4).

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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.

Estraderm Matrix se aplicará dos veces por semana, es decir, el parche deberá cambiarse cada 3 o 4 días.

Para los síntomas de la deficiencia estrogénica, tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz. Si la dosis elegida no es, por el contrario, suficiente para eliminar los signos y síntomas de la deficiencia estrogénica, deberá aumentarse. Signos como aparición de tensión en los senos, metrorragias, retención de líquidos o flatulencia (si persisten durante más de 6 semanas) indican en general que la dosis es demasiado elevada y debe reducirse. Se deberá siempre considerar la administración de la menor dosis y la duración de tratamiento más corta.

Forma de administración

Estraderm Matrix puede administrarse tanto en terapia continua como cíclica.

Administración secuencial continua: aplicación ininterrumpida 2 veces por semana. Administración cíclica: tratamiento de 3 semanas seguido de un intervalo de una semana sin medicación.

En mujeres con útero intacto, la terapia estrogénica deberá siempre complementarse con la administración secuencial de un progestágeno para reducir el riesgo de cáncer de endometrio (p.ej. 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, 5 mg de noretisterona, 1-5 mg de acetato de noretisterona o 20 mg de didrogesterona al día) al menos en los últimos 12 días de cada ciclo de 4 semanas de tratamiento. En terapia cíclica se recomienda tomarlo en los últimos 12 días de cada periodo de 3 semanas, de manera que la 4ª semana de cada ciclo quede exenta de medicación.

En ambos casos suele producirse una hemorragia por privación a los 12 días o más de administrar el progestágeno.

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

Si una mujer olvida aplicarse un parche, deberá aplicarse uno nuevo tan pronto como sea posible. El siguiente parche se aplicará según la pauta original de tratamiento. La interrupción del tratamiento puede aumentar la posibilidad de recurrencia de los síntomas.

Población pediátrica

Estraderm Matrix no debe utilizarse en niños

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y/o hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Todos los medicamentos con estrógenos están contraindicados en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

4.3. Contraindicaciones

Estraderm Matrix 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 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).
- Insuficiencia 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.

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 el 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.

Durante el tratamiento, se recomiendan exámenes médicos regulares 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 las técnicas de imagen adecuadas, p.ej. mamografía, deben realizarse 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 Estraderm MX, 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).
- Trastornos renales.
- 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 de endometrio y carcinoma

- En mujeres con un útero intacto, el riesgo de hiperplasia de endometrio y carcinoma 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 tratadas, 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 un progestágeno de forma cíclica durante un mínimo de 12 días por ciclo de un mes de 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.
- Para dosis orales de estradiol >2 mg, estrógenos equinos conjugados >0,625 mg y parches >50 ug/día no se ha demostrado la seguridad endometrial de los progestágenos añadidos.
- Para parches con dosis de estradiol superiores a 50 microgramos al día no se ha estudiado la seguridad endometrial con la adición de progestágenos.
- Durante los primeros meses de tratamiento pueden aparecer hemorragias intermenstruales y manchados espontáneos. Si estas hemorragias aparecen después de algún tiempo de haber iniciado el tratamiento o persisten una vez que el tratamiento se ha interrumpido, debe investigarse la etiología de la hemorragia, lo que puede incluir una biopsia endometrial para excluir malignidad endometrial.
- 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

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

Terapia de estrógenos-progestágenos combinados

El ensayo aleatorizado y controlado con placebo, el estudio de iniciativa de salud de la mujer (WHI, por sus siglas en inglés) y un metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos coinciden en observar un

aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que tomaban estrógenos-progestágenos combinados como THS, que se manifiesta alrededor de 3 (1-4) años después (ver sección 4.8).

THS con estrógenos solo

El ensayo WHI mostró que no hay incremento alguno en el riesgo de cáncer de mama en mujeres hysterectomizadas usando THS de estrógenos solos. La mayor parte de los estudios observacionales han notificado un ligero aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama que es menor que el observado en las mujeres que toman estrógenos asociados con progestágenos (ver sección 4.8).

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

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

Cáncer de ovario

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

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

Algunos otros estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso de THS combinadas puede asociarse a un riesgo similar o ligeramente 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), ej. trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Es más probable que tales sucesos tengan lugar durante el primer año de tratamiento con THS que después. (ver sección 4.8).

- 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).

- Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen: el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (índice de masa corporal $> 30\text{Kg/m}^2$), embarazo/postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No hay consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición de TEV.

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.

- Las mujeres que ya estén siendo tratadas con anticoagulantes de forma crónica requieren una valoración cuidadosa del beneficio-riesgo del uso de THS.

- 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.

Terapia con estrógenos solos

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).

Otras condiciones

- Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos.
- Las mujeres con hipertrigliceridemia 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.
- Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.
- 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.

- 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.

Elevación de ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con el régimen combinado de ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en mujeres que usaban AHC que contenían etinilestradiol. Además, también en pacientes tratados con glecaprevir / pibrentasvir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que usaban medicamentos que contienen etinilestradiol, como los AHC. Las mujeres que usaban medicamentos que contenían estrógenos distintos del etinilestradiol, como estradiol, tenían una tasa de elevación de ALT similar a las que no recibían estrógenos; sin embargo, debido al número limitado de mujeres que toman estos otros estrógenos, se requiere precaución para la coadministración con el régimen de medicamentos combinados ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir y también con el régimen de glecaprevir / pibrentasvir. Ver sección 4.5.

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.

Reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y angioedema

Durante la etapa postcomercialización se notificaron casos de reacciones anafilácticas/anafilactoides que se desarrollaron en cualquier momento del transcurso del tratamiento con Estraderm Matrix y requirieron asistencia médica de emergencia. Se vieron afectados la piel (urticaria, prurito, hinchazón de la cara, garganta, labios, lengua, piel y edema periorbital) y tanto el tracto respiratorio (compromiso respiratorio) como el gastrointestinal (dolor abdominal, vómitos). En la experiencia de la fase de postcomercialización del uso de Estraderm Matrix se ha observado angioedema en el ojo/párpado, cara, laringe, faringe, lengua y extremidades (manos, piernas, tobillos y dedos) con o sin urticaria que requirió intervención médica. Si el angioedema implica la lengua, la glotis o la laringe, puede llegar a producirse obstrucción de la vía respiratoria. Los pacientes que desarrollen angioedema tras el tratamiento con Estraderm Matrix no deben tratarse otra vez con Estraderm Matrix.

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

Los estrógenos pueden inducir o aumentar los síntomas de angioedema, especialmente en mujeres con angioedema hereditario.

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 principalmente por CYP3A4. La administración concomitante con inhibidores del CYP3A4 tales como ketoconazol, eritromicina o ritonavir pueden aumentar en aproximadamente un 50 % la exposición a estradiol.

En la administración transdérmica de THS, se evita el efecto de primer paso hepático, y por lo tanto, la THS con estrógenos aplicados por vía transdérmica puede estar menos afectada que las hormonas orales por los inductores enzimáticos.

Efecto de la THS con estrógenos sobre otros medicamentos

Se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos reducen significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina cuando se administran conjuntamente debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de las convulsiones. Aunque no se ha estudiado la interacción potencial entre la terapia hormonal sustitutiva y lamotrigina, se espera que exista una interacción similar, lo que puede conducir a una reducción en el control de las convulsiones entre las mujeres que toman ambos medicamentos juntos.

Interacciones farmacodinámicas

Durante los ensayos clínicos con el régimen de combinación de medicamentos contra el VHC ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en mujeres que usaban medicamentos que contienen etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que usaban medicamentos que contenían estrógenos distintos del etinilestradiol, como estradiol, tenían una tasa de elevación de ALT similar a las que no recibían estrógenos; sin embargo, debido al número limitado de mujeres que toman estos otros estrógenos, se requiere precaución con la coadministración con el régimen de combinación de medicamentos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir y también con el régimen con glecaprevir / pibrentasvir (ver sección 4.4).

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

Algunas pruebas de laboratorio pueden verse influenciadas por la terapia con estrógenos, como el test de tolerancia a la glucosa o función tiroidea.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil y fertilidad

No aplica

Embarazo

Estraderm Matrix no está indicado durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con Estraderm Matrix, éste debe interrumpirse inmediatamente. 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 teratogénos o fetotóxicos.

Lactancia

Estraderm Matrix no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

No aplica

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Se espera que aproximadamente una tercera parte de las mujeres tratadas con Estraderm Matrix experimenten reacciones adversas. La mayoría de estos efectos son leves y transitorios.

Las reacciones adversas de distintas fuentes incluyendo ensayos clínicos y experiencia postcomercialización se citan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clase de órganos, las reacciones adversas se enumeran por frecuencia, primero la más frecuente. Dentro del grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente en cuanto a seriedad. Además, para cada reacción adversa la frecuencia se muestra de acuerdo con la convención siguiente (CIOMS III): 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):

Tabla 1

Clasificación por órganos y sistemas (clasificación MedDRA)	Efectos adversos muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Efectos adversos frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Efectos adversos poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Efectos adversos raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Efectos adversos muy raros ($< 1/10.000$),	Efectos adversos de frecuencia no conocida
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Cáncer de mama			
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica	Hipersensibilidad (incl. reacción anafiláctica y angioedema)
Trastornos psiquiátricos						Depresión, nerviosismo, labilidad emocional, cambios de humor
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		Mareo		Migraña
Trastornos cardiacos					Embolismo, hipertensión, venas varicosas (incluido exacerbación)	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal			Prueba de la función del hígado anormal, ictericia colestática	Colelitiasis, vómitos, diarrea, trastornos de la vesícula biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Dermatitis de contacto, alteraciones de la pigmentación, picor generalizado, exantema generalizado	Alopecia, cloasma, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Dolor en las extremidades (dolor en las piernas)		Dolor de espalda

Clasificación por órganos y sistemas (clasificación MedDRA)	Efectos adversos muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Efectos adversos frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Efectos adversos poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Efectos adversos raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Efectos adversos muy raros ($< 1/10.000$),	Efectos adversos de frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario, sangrados vaginales irregulares					Hiperplasia de endometrio, leiomioma uterino, tensión y dolor en los pechos, dismenorrea, enfermedad fibroquística de la mama, aumento mamas, secreción mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de la aplicación			Edema, variaciones de peso		

* Las reacciones de frecuencia no conocida se refieren a la experiencia postcomercialización.

** Las reacciones en el lugar de administración incluyen: hemorragia localizada, hematomas, quemazón, malestar, sequedad, eczema, edema, eritema, inflamación, irritación, dolor, pápulas, parestesia, prurito, rash, decoloración de la piel, pigmentación de la piel, hinchazón, urticaria y vesículas.

Riesgo de cáncer de mama

- En mujeres tratadas con terapia combinada de 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 reciban tratamiento con solo estrógenos es menor que el observado en mujeres que reciban estrógenos-progestágenos combinados.
- El nivel de riesgo depende de la duración del 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 el mayor metaanálisis de estudios prospectivos epidemiológicos.

El mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos – Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de uso en mujeres con un IMC de 27 (kg/m²)

Edad al comienzo de la THS(años)	Incidencias por cada 1000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un periodo de 5 años (50-54 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que toman THS después de 5 años
		THS con estrógenos solo	
50	13,3	1,2	2,7
		Estrógenos-progestágenos combinados	
50	13,3	1,6	8,0

--

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

Nota: 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 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 período de 10 años (50-59 años)*	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 en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m²).

Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará 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	Riesgo relativoe IC 95%	Casos adicionales por cada 1000 mujeres usuarias de THS a lo largo de 5 años (IC 95%)
CEE sólo estrógenos			
50 - 79	21	0,8 (0.7 - 1.0)	-4 (-6 - 0)*
CEE+MPA estrógeno & progestágeno‡			
50 - 79	17	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 2 000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2 000 mujeres en un periodo de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS se asocia 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 THS 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 descrito otras reacciones adversas muy raras asociadas con el tratamiento de estrógeno solo o combinado estrógeno/progestágeno:

- neoplasias estrógeno-dependientes benignas o malignas, p.ej. cáncer de endometrio,

- tromboembolismo venoso, p.ej. trombosis venosa profunda en piernas o pelvis y embolismo pulmonar, exacerbación de venas varicosas, hipertensión (ver secciones 4.3 y 4.4),
- infarto de miocardio,
- accidente vascular cerebral,
- alteraciones subcutáneas y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular, dermatitis de contacto, alteraciones de la pigmentación, prurito generalizado y exantema,
- alteración de la vesícula biliar,
- ictericia colestásica, alteración de las pruebas de función hepática,
- reacciones anafilactoides,
- probable demencia (ver apartado 4.4),
- ojo seco,
- cambios en la composición de la lágrima.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Estrógenos. Código ATC: G03C A03

Estradiol

El principio activo, 17 β -estradiol sintético, 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 de 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 e hígado y en osteoblastos.

Desde la menarquia 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.

Prevención de osteoporosis

Está bien establecido que el tratamiento sustitutivo con estrógenos previene la pérdida ósea postmenopáusica, especialmente si se inicia el tratamiento en los primeros años de la menopausia.

El déficit de estrógenos durante la menopausia se asocia con un aumento del intercambio óseo y una disminución de la 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.

La terapia transdérmica con Estraderm Matrix aporta el estrógeno fisiológico, estradiol, de forma inalterada directamente a la sangre. Estraderm Matrix aumenta las concentraciones de estradiol a niveles similares a los de la primera mitad de la fase folicular y las mantiene durante el período de aplicación de 3-4 días. En el plasma se produce un aumento correspondiente del cociente de concentraciones estradiol (E2)/estrón (E1) desde 1:5 - 1:2 a aproximadamente 1:1, es decir a valores similares a los registrados antes de la menopausia en mujeres con funcionamiento normal de los ovarios. De este modo Estraderm Matrix proporciona una sustitución fisiológica de estrógenos.

Después de la aplicación de estradiol transdérmico 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. Tampoco se produjeron cambios en las concentraciones del sustrato de renina circulante o en las globulinas fijadoras de hormonas sexuales, de tiroxina y de cortisol. En cambio, se vio, tan sólo después de 3 semanas de tratamiento, una reducción dosis dependiente en la excreción urinaria de calcio e hidroxiprolina.

Los estrógenos en monoterapia aumentan la incidencia de hiperplasia de endometrio y el riesgo de carcinoma de endometrio. De los estudios se desprende que la adición de progestágeno durante 10 o más días del ciclo de administración del estrógeno disminuye notablemente la incidencia de hiperplasia de endometrio, y por tanto, del sangrado irregular y del carcinoma de endometrio, comparado con el tratamiento con estrógeno sólo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones séricas de estradiol alcanzan el estado estacionario en el transcurso de las ocho horas siguientes a la aplicación del parche de Estraderm Matrix 50 microgramos/24 horas y se mantienen estables durante 4 días.

La concentración media de estradiol (E2) a partir de Estraderm Matrix 50 microgramos/24 horas en estado estacionario es de 41 picogramos/ml en mujeres postmenopáusicas sanas, correspondiendo a un aumento medio de 37 picogramos/ml sobre el valor basal medio de 4 picogramos/ml (rango 2,1 - 9,0 picogramos/ml). La relación E2:E1 aumenta del valor postmenopáusicos de 0,3 a 1,3, similar a la relación fisiológica de E2:E1 observada antes de la menopausia en mujeres con función ovárica normal.

Durante el tratamiento continuado de mujeres postmenopáusicas con Estraderm Matrix 50 y 100 microgramos/24 horas dos veces por semana durante 12 semanas, las concentraciones plasmáticas medias de estradiol aumentaron en 50 picogramos/ml y 98 picogramos/ml, respectivamente, por encima del valor

basal al final de la fase de tratamiento, sin que hubiera indicios de que se produjera acumulación aparente en los niveles de estradiol.

Con Estraderm Matrix 25 microgramos/24 horas, los niveles plasmáticos de estradiol son la mitad de los observados con Estraderm Matrix 50 microgramos/24 horas. Con Estraderm Matrix 100 microgramos/24 horas los niveles plasmáticos de estradiol son ligeramente superiores al doble de los observados con Estraderm Matrix 50 microgramos/24 horas.

Las concentraciones plasmáticas de estradiol vuelven al valor basal dentro de las 24 horas siguientes a la retirada del parche.

Distribución

El estradiol en plasma se une fijamente a la parte receptora con afinidad a las hormonas sexuales de la albúmina y globulina (SHBG). Solamente una fracción queda libre y es biológicamente activa.

Metabolismo o Biotransformación

El estradiol administrado por vía transdérmica se metaboliza de igual modo que la hormona endógena. El estradiol es metabolizado a estrona, y después –primeramente en el hígado- a estriol, epiestriol y estrógenos catecol, que luego serán conjugados a sulfatos y glucuronidos. Los isoformas CYP1A2 y CYP3A4 del citocrom P450 catalizan la hidroxilación del estradiol formando estriol. El estriol es glucuronidado por UGT1A1 y UGT2B7 en humanos. El aclaramiento metabólico en plasma fluctúa entre 650-900 l/(día/m²). El estradiol se metaboliza principalmente en el hígado. Los metabolitos del estrógeno sufren también circulación enterohepática y son mucho menos activos que el estradiol.

Eliminación

El estradiol y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina. La semivida de eliminación del estradiol del plasma es aprox. de 1 hora. Los conjugados de estradiol excretados en la orina vuelven a niveles basales al segundo o tercer día después de la extracción del parche.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los perfiles de toxicidad de estradiol están bien establecidos. La administración continuada de estrógenos naturales y sintéticos a largo plazo en determinadas especies animales incrementa la frecuencia de carcinomas de mama, útero, cerviz, vagina, testículos e hígado.

En estudios de tolerancia local en conejos, se observó cierta irritación de la piel.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Solución de copolímero acrílico, palmitato de isopropilo, polietilentereftalato, etilvinilacetato, capa de silicona en la parte interna de la hoja desprendible (la cual se desecha antes de la aplicación).

6.2. Incompatibilidades

La exposición de los parches de Estraderm Matrix a la luz ultravioleta provoca la degradación del estradiol. 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. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Estraderm Matrix ® 25 microgramos/24 horas parches transdérmicos: Envase con 8 parches transdérmicos, envasados individualmente en sobres termosellados herméticos de papel/aluminio/poliacrilonitrilo.

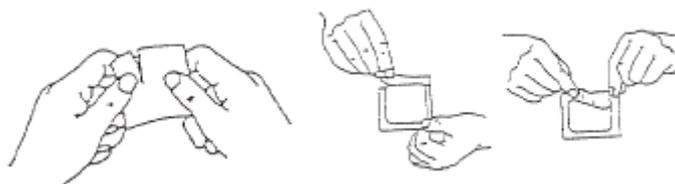
Estraderm Matrix ® 50 microgramos/24 horas parches transdérmicos: Envase con 8 parches transdérmicos, envasados individualmente en sobres termosellados herméticos de papel/aluminio/poliacrilonitrilo.

Estraderm Matrix ® 100 microgramos/24 horas parches transdérmicos: Envase con 8 parches transdérmicos, envasados individualmente en sobres termosellados herméticos de papel/aluminio/poliacrilonitrilo.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso y manipulación

En el prospecto de embalaje de Estraderm Matrix figura una descripción detallada de uso del parche. Inmediatamente después de retirar la hoja desprendible aplicar Estraderm Matrix 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 donde se produce menos irritación cutánea.

Estraderm Matrix no debe aplicarse sobre los senos ni dos veces en el mismo lugar.

Si una mujer olvida aplicarse un parche, deberá aplicarse uno nuevo tan pronto como sea posible. El siguiente parche se aplicará según la pauta original de tratamiento. La interrupción del tratamiento puede aumentar la posibilidad de recurrencia de los síntomas.

Después de su uso, el parche de Estraderm Matrix debe ser doblado (presionando las dos caras del parche al mismo tiempo) y desechado de manera que se mantenga fuera de la vista y del alcance de los niños.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.
208, Val des Bons Malades
L-2121 Luxembourg
Luxemburgo

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Estraderm Matrix 25 microgramos/24 horas parches transdérmicos: 59.153

Estraderm Matrix 50 microgramos/24 horas parches transdérmicos: 59.154

Estraderm Matrix 100 microgramos/24 horas parches transdérmicos: 59.155

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

Febrero 1992/Junio 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2023

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