

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oestraclin 0,6 mg/g gel.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 100 g de gel contienen:
60 mg de estradiol (en forma de estradiol hemihidrato)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel transparente incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en mujeres adultas para el tratamiento de (ver sección 4.4):

- Signos y síntomas del déficit estrogénico debido a la menopausia, natural o provocada quirúrgicamente, tales como: sofocos, trastornos del sueño y atrofia urogenital, cambios de humor, astenia y pérdida de sustancia ósea.
- Prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de futuras fracturas, que no toleran o en las que están contraindicadas otras alternativas autorizadas para la prevención de osteoporosis.

La experiencia en mujeres mayores de 65 años es limitada.

4.2. Posología y forma de administración

- La terapia hormonal sustitutiva (THS) debe continuarse sólo mientras los beneficios superen los riesgos para la paciente.
- Para el 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 sección 4.4).

Posología

La dosis diaria es variable (ajustándose de forma individual) debiendo seguir la prescripción médica.

La posología media es de 2,5 g de gel / día: **es de cir, una medida de 2,5 g del aplicador al día, de 21 a 31 días al mes.**

La posología puede ser cíclica cuando el estrógeno se dosifica de manera cíclica con un intervalo de descanso, normalmente 21 días de tratamiento y 7 días de descanso. El progestágeno se añade normalmente durante 12 ó 14 días del ciclo.

La posología puede ser continua secuencial cuando el estrógeno se dosifica de forma continua. El progestágeno normalmente se añade durante al menos 12-14 días de los 28 días del ciclo, de forma secuencial.

La posología puede ser continua combinada cuando el estrógeno y el progestágeno se administran diariamente, sin período de descanso.

La posología será eventualmente readaptada durante el curso del segundo o tercer ciclo, teniendo en cuenta los signos clínicos siguientes:

Efecto excesivo:

- Tensión dolorosa de los senos
- Distensión abdomino pelviana
- Ansiedad, nerviosismo, agresividad

En estos casos se deberá disminuir la dosis. Aplicar sólo la cantidad de gel correspondiente a media dosis (1,25 g) que se halla indicada en el aplicador.

Efectos insuficientes:

- Sofocos persistentes
- Sequedad vaginal
- Cefaleas y trastornos del sueño
- Astenia
- Tendencia depresiva

En estos casos se deberá aumentar la dosis. Aplicar la cantidad de gel correspondiente a una dosis y media (2,5 g + 1,25 g) o a dos dosis (2,5 g + 2,5 g) del aplicador al día.

Se recomienda de manera especial, asociar un progestágeno o progesterona micronizada por vía oral durante los 12 a 14 días últimos de utilización de este medicamento.

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

El efecto protector de los progestágenos sobre el cáncer de endometrio no se ha estudiado a dosis superiores de 1,25 mg diarios de estrógeno (una dosis estándar corresponde a 2,5 g de gel, cantidad que contiene 1,5 mg de estradiol de los cuales se absorbe el 10% de la cantidad aplicada o sea 150 µg de estradiol).

Forma de administración

Extender el gel sobre una zona cutánea amplia.

Zonas de correcta aplicación:

- Cuello
- Hombros y cara interna de los brazos
- Abdomen
- Cara interna de los muslos

Zonas en donde no debe aplicarse:

- Senos (riesgo de hinchazón y dolor)
- Mucosa vulvo vaginal (irritación y picor)

La aplicación se debe realizar preferentemente después del aseo, indiferentemente por la mañana o por la noche y la realizará la misma paciente. No es necesario frotar ni dar masaje.

Dejar secar antes de vestirse (1 ó 2 minutos).

Oestraclin 0,6 mg/g es inodoro y no mancha. El disolvente es una mezcla hidroalcohólica de 45°. La aplicación no debe hacerse directamente sobre mucosas.

Una hemorragia de privación puede aparecer en cada período de interrupción del tratamiento.

Si la paciente olvida aplicarse una dosis y faltan más de 12 horas para la siguiente, debe aplicarse la dosis olvidada y reanudar la dosificación normal al día siguiente. Si faltan menos de 12 horas para la siguiente dosis, es mejor esperar y aplicar la siguiente dosis normalmente. Se debe aconsejar a las pacientes que no

se apliquen dos dosis al mismo tiempo. Si la paciente se olvida de aplicar el medicamento, puede aumentar la probabilidad de que se produzca sangrado por disrupción y manchado.

Se debe informar a las pacientes de que los niños no deben entrar en contacto con la zona del cuerpo en la que se ha pulverizado/aplicado estradiol spray/gel (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- *Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.;*
- 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 (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 antecedente 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 de iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe de 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 sobre los riesgos asociados a la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en las mujeres más jóvenes, el balance de beneficios y riesgos para estas mujeres puede ser más favorable que en las mujeres de más edad.

Reconocimiento médico/seguimiento

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 cuáles son los cambios que detecten en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” a continuación). 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.

Debido a que la experiencia clínica de estradiol por vía percutánea es aún limitada, se tendrá precaución en las siguientes patologías:

- Afecciones cardiovasculares: valvulopatías ,trastornos del ritmo, trombogénesis.
- Trastornos cerebrovasculares.
- Patología ocular de origen vascular

Situaciones que requieren supervisión

Si aparece cualquiera de las siguientes situaciones o ha ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo se debe vigilar estrechamente a la paciente. Debe tenerse en cuenta que estas afecciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Oestraclín, en particular:

- 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)
- 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
- 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.

Razones para la retirada inmediata de la terapia

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
- embarazo,

o en caso de que aparezca cualquiera de las condiciones descritas en la sección 4.3.

Hiperplasia y cáncer de endometrio

El riesgo de hiperplasia y de cáncer de endometrio se incrementa en mujeres con útero intacto que reciben estrógenos solos durante periodos prolongados. El aumento notificado del riesgo de cáncer de endometrio entre las usuarias de estrógenos solos varía de 2 a 12 veces en comparación con las no usuarias, dependiendo de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos (ver sección 4.8). Tras interrumpir el tratamiento, el riesgo puede seguir siendo elevado durante al menos 10 años.

La adición de un progestágeno de forma cíclica durante al menos 12 días al mes/28 días de ciclo o la terapia continua combinada de estrógeno-progestágeno en mujeres no hysterectomizadas previene el exceso de riesgo asociado a la THS con estrógenos solos.

Durante los primeros meses de tratamiento pueden 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.

La estimulación estrogénica sin oposición puede dar lugar a una transformación premaligna o maligna de un foco residual de endometriosis. Por ello, en mujeres hysterectomizadas debido a una endometriosis,

debe considerarse la adición de progestágenos a la terapia de sustitución estrogénica, especialmente si se conoce que existe una endometriosis residual.

Cáncer de mama

La evidencia global muestra un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman THS combinada de estrógenos-progestágenos o sólo estrógenos, que depende de la duración de la 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 no encontró ningún aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que utilizaban THS con estrógenos solos. La mayor parte de los estudios observacionales han notificado un ligero aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama que es sustancialmente 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 durante 10 años o más.

La THS, especialmente el tratamiento combinado de estrógenos y progestágenos, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede afectar negativamente a 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 1,3-3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de un evento de este tipo es más probable durante el primer año de THS que después (ver sección 4.8).

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 período 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 período 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 sección 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 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 existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV.

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.

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

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 en tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y los riesgos de la THS antes de comenzar el tratamiento.

En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a edad temprana, puede ofrecerse el cribado tras un cuidadoso asesoramiento sobre sus limitaciones (sólo una proporción de los defectos trombofílicos se identifican mediante el cribado).

Si se identifica un defecto trombofílico que se segrega con trombosis en miembros de la familia o si el defecto es "grave" (por ejemplo, deficiencias de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos), la THS está contraindicada.

El riesgo de TEV puede incrementarse temporalmente con una inmovilización prolongada, y tras un traumatismo importante o cirugía mayor.

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 arterial coronaria (EAC)

No hay pruebas procedentes de ensayos controlados randomizados de protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS combinada de estrógenos-progestágenos o sólo de estrógenos.

Terapia combinada de estrógenos-progestágenos

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: Heart 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 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 unos 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.

El riesgo relativo de EAC durante el uso de THS combinada de estrógenos+progestágenos aumenta ligeramente. Dado que el riesgo absoluto basal de EAC depende en gran medida de la edad, el número de casos adicionales de EAC debidos al uso de estrógenos+progestágenos es muy bajo en mujeres sanas próximas a la menopausia, pero aumentará con la edad avanzada.

Terapia sólo con estrógenos

Los datos controlados aleatorios no hallaron un aumento del riesgo de EAC en las mujeres histerectomizadas que utilizaban un tratamiento basado únicamente en estrógenos.

Para otros productos de THS no existen hasta el momento 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 para avalar la conclusión que la frecuencia de acontecimientos cardiovasculares o de accidentes vasculares cerebrales pueda ser diferente con este medicamento.

Accidente cerebrovascular isquémico

El tratamiento combinado de estrógenos y progestágenos y el de estrógenos solos se asocian a un aumento del riesgo de ictus isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo relativo no varía con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de ictus depende en gran medida de la edad, el riesgo global de ictus en mujeres que utilizan 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. También se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con insuficiencia renal en fase terminal ya que el nivel plasmático de progesterona 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 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.

El uso de THS no mejora la función cognitiva. Existen datos que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan el tratamiento continuo combinado o solo con estrógenos después de los 65 años.

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 séricos de corticosteroides y esteroides sexuales 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.

Deberá advertirse a las mujeres que Oestraclín 0,6 mg/g no es un anticonceptivo, ni restablecerá la fertilidad.

En mujeres con útero intacto, la administración de estrógenos deberá acompañarse siempre de la administración secuencial de un progestágeno.

Posible transferencia de estradiol a niños

El estradiol en aerosol/gel puede transferirse accidentalmente a los niños desde la zona de la piel en la que se pulverizó/aplicó.

Se han notificado casos post-comercialización de aparición de mamas incipientes y masas mamarias en mujeres prepúberes, pubertad precoz, ginecomastia y masas mamarias en varones prepúberes tras una exposición secundaria no intencionada al estradiol en spray/gel. En la mayoría de los casos, la situación se resolvió con la eliminación de la exposición al estradiol.

Se debe informar a los pacientes para que:

- no permitan que otras personas, especialmente los niños, entren en contacto con la zona expuesta de la piel y para que cubran el lugar de aplicación con ropa si es necesario. En caso de contacto, la piel del niño debe lavarse con agua y jabón lo antes posible.
- consultar a un médico en caso de que aparezcan signos y síntomas (desarrollo de las mamas u otros cambios sexuales) en un niño que pueda haber estado expuesto accidentalmente al estradiol en spray/gel.

Elevaciones de ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con el régimen combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) fueron significativamente más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los CHC. Además, también en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los CHC. Las mujeres que utilizaban medicamentos que contenían estrógenos distintos del etinilestradiol, como el estradiol, presentaron una tasa de elevación de ALT similar a las que no recibían ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de mujeres que tomaban estos otros estrógenos, se recomienda precaución en la coadministración con el régimen farmacológico combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir y también con el régimen 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), 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 son inhibidores potentes de los enzimas del citocromo P450, pero por el 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 traducirse en una reducción de sus efectos y en cambios en el patrón de los sangrados uterinos.

Efecto de la THS con estrógenos sobre otros medicamentos

Se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos disminuyen 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 crisis. Aunque no se ha estudiado la posible interacción entre la terapia hormonal sustitutiva y la lamotrigina, es de esperar que exista una interacción similar, lo que puede dar lugar a una reducción del control de las crisis entre las mujeres que toman ambos medicamentos conjuntamente.

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 la normalidad (LSN) fueron significativamente más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los CHC. Las mujeres que utilizaban medicamentos que contenían estrógenos distintos del etinilestradiol, como el estradiol, presentaron una tasa de elevación de ALT similar a las que no recibían ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de mujeres que tomaban estos otros estrógenos, se recomienda precaución en la coadministración con el régimen farmacológico combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir y también el régimen con glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.4).

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Oestraclín 0,6 mg/g no debe utilizarse durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con este medicamento, 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

Oestraclín 0,6 mg/g no está indicado durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8. Reacciones adversas

No existen reacciones adversas que aparezcan con una frecuencia igual o mayor al 10 %.

Las otras reacciones adversas señaladas en las pacientes tratadas con Oestraclín 0,6 mg/g o con cualquier otra forma de administración no oral de estradiol, quedan reseñadas en la siguiente tabla y quedan ordenadas por órgano o sistema en el que aparecen.

Tabla de frecuencia de reacciones adversas

Clasificación Órgano-sistema	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 del sistema nervioso		Aumento o disminución de la libido Irritabilidad		Depresión Vértigo Exacerbación de una epilepsia

		Cambios de humor Migraña		
Trastornos vasculares			Hipertensión	Exacerbación de varices
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Meteorismo	Hinchazón abdominal Calambres abdominales	Litiasis biliar Ictericia colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Acné Prurito	Urticaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Sangrado intercurrente Manchados Sequedad vaginal Exacerbación de la secreción de la zona cervical. Mastodinia	Dismenorrea Hiperplasia endometrial Tumores benignos de mama Cáncer de mama*	Aumento de tamaño de fibromas uterinos Galactorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cefaleas Irritación ocular por lentillas de contacto	Retención hidrosódica Edema Pérdida o ganancia de peso Vértigos Astenia Calambres en los miembros inferiores	

Se han comunicado casos excepcionales de cloasma o melasma que puede ser persistente, eritema multiforme, eritema nodoso y adenoma hepático (puede dar lugar a accidentes hemorrágicos intraabdominales) en mujeres tratadas con estrógenos.

Los trastornos tromboembólicos venosos, es decir trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar son más frecuentes entre las usuarias de THS que entre las no usuarias. Para mayor información ver las secciones 4.3 y 4.4.

Riesgo de Cáncer de mama

Se ha notificado un riesgo hasta 2 veces mayor de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que toman terapia combinada de estrógenos y progestágenos durante más de 5 años.

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 uso (véase la 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)	Incidencia por cada 1000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un período 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 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 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 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 cambiará proporcionalmente.

Estudios estadounidenses WHI: riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el brazo placebo a lo largo de 5 años	Riesgo relativo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que toman THS tras 5 años (IC 95%)

		EEC estrógenos solo	
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		EEC + MPA estrógeno & progestágeno	
50 -79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9) ‡

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

‡ Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían utilizado THS antes del estudio no se apreció un aumento del riesgo durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años el riesgo fue mayor que en las no usuarias.

Cáncer de endometrio

El riesgo de cáncer de endometrio es de aproximadamente 5 de cada 1000 mujeres con útero que no utilizan THS.

En mujeres con útero, no se recomienda el uso de THS sólo con estrógenos porque aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4).

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

La adición de un progestágeno a la terapia de sólo estrógenos durante al menos 12 días por ciclo puede prevenir este aumento del riesgo. En el Million Women Study el uso de cinco años de THS combinada (secuencial o continua) no aumentó 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 diagnóstico 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 en 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 diagnosticarán 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 con un riesgo relativo 1,3-3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de un evento de este tipo es más probable durante el primer año de uso de TH (ver sección 4.4). Se presentan los resultados de los estudios WIH:

Estudios WIH - Riesgo adicional de TEV durante 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el brazo placebo a lo largo de 5 años	Riesgo relativo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1000 mujeres
Solo estrógeno oral*			

50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Estrógeno-progestágeno combinado oral			
50 -59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*Estudio en mujeres sin útero

Riesgo de enfermedad coronaria

El riesgo de enfermedad coronaria está ligeramente aumentado en usuarias de THS combinada estrógenos-progestágenos mayores de 60 años (ver sección 4.4).

Riesgo de ictus isquémico

El uso de estrógenos solos y estrógenos + progestágenos se asocia a un riesgo relativo de ictus isquémico hasta 1,5 veces mayor. El riesgo de ictus 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 depende en gran medida de la edad, el riesgo global de ictus en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad (ver sección 4.4).

Estudios WHI combinados - Riesgo adicional de ictus isquémico* durante 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el brazo placebo a lo largo de 5 años	Riesgo relativo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1000 mujeres tras 5 años
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)

*no se diferenció entre ictus isquémico y hemorrágico.

Se han descrito otras reacciones adversas 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 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo)
- 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
- probable demencia en mayores de 65 años (ver apartado 4.4.)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

En caso de sobredosificación, se observan los siguientes efectos (ver sección 4.2):

- Tensión dolorosa de los senos
- Hinchazón abdomino pelviana

- Ansiedad. Nerviosismo. Agresividad

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Estrógenos naturales y semisintéticos monofármacos
Código ATC: G03CA03

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 la ovariectomía.

De los estudios se desprende que la adición de progestágeno durante 10 ó más días del ciclo de administración del estrógeno disminuye aunque de manera importante el riesgo de hiperplasia de endometrio inducido por estrógenos, en mujeres no hysterectomizadas.

Información sobre los resultados de los ensayos clínicos

- Alivio de los síntomas derivados de la deficiencia de estrógenos y patrones de sangrado:
El alivio de los síntomas de la menopausia se consigue durante las primeras semanas de tratamiento.

- Prevención de osteoporosis:

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 vertebrales, de cadera y de otras fracturas osteoporóticas. La THS también puede prevenir fracturas en mujeres con densidad ósea baja y /o osteoporosis establecida, pero la evidencia para avalar esto es limitada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción percutánea igual al 10% aproximado de la dosis aplicada.

Una dosis del aplicador (2,5 g de gel) corresponde a la liberación de 150 μ g de estradiol.

Almacenaje transitorio a nivel de la capa córnea epidérmica.

Difusión sistémica lenta. Se efectúa a partir de la red vascular dérmica.

La tasa plasmática de estradiol obtenida en mujeres menopáusicas con la cantidad de gel dispensada por una medida del aplicador (2,5 g de gel) por día, es una media de 80 pg/ml. con una relación estrona/estradiol similar a aquella de las mujeres en período de actividad genital. La vía percutánea se caracteriza por la ausencia de una sobredosificación hepática. Se minimiza por este hecho, los efectos secundarios metabólicos inherentes a la estrogenoterapia por vía oral, asegurando por otra parte una estrogenización general.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El estudio toxicológico del gel de estradiol administrado por vía percutánea a ratas, realizado de manera comparativa frente a animales testigo, que recibieron sólo excipiente, y según tres normas de administración:

- A. Ataque
- B. Mantenimiento
- C. a largo plazo

Nos pone en evidencia:

- La no modificación en el comportamiento de los animales de experimentación.
- La no mortalidad.
- La no variación en el crecimiento ponderal, a excepción del tratamiento a largo plazo.
- La no alteración macroscópica ni microscópica del hígado, bazo, pulmones, tiroides, hipófisis, riñones, suprarrenales.
- La no modificación ponderal de riñones, suprarrenales, bazo, y tiroides.
- El no atacar a la piel, en el lugar de administración.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Carbómeros
Trolamina
Etanol al 96%
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio recubierto interiormente de barniz oro y de boca ciega, con un aplicador dosificador.
Contiene 80 g de gel.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

SEID, S.A. Carretera de Sabadell a Granollers Km. 15
08185 LLIÇA DE VALL - Barcelona- ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de Registro AEMPS: 59.577

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

Fecha de la primera autorización: Marzo 1993

Fecha de la última renovación: Septiembre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2024