

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EVOPAD 25 µg/24 h parches transdérmicos
EVOPAD 50 µg/24 h parches transdérmicos
EVOPAD 75 µg/24 h parches transdérmicos
EVOPAD 100 µg/24 h parches transdérmicos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

EVOPAD 25 µg/24 h parches transdérmicos
1,55 mg de estradiol formulado como 1,6 mg de estradiol hemihidrato.
EVOPAD 50 µg/24 h parches transdérmicos
3,10 mg de estradiol formulado como 3,2 mg de estradiol hemihidrato.
EVOPAD 75 µg/24 h parches transdérmicos
4,65 mg de estradiol formulado como 4,8 mg de estradiol hemihidrato.
EVOPAD 100 µg/24 h parches transdérmicos
6,20 mg de estradiol formulado como 6,4 mg de estradiol hemihidrato

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

EVOPAD es un parche transdérmico de tipo matricial, cuadrado, transparente, auto-adhesivo, con un espesor de 0,1 mm, para la aplicación sobre la superficie de la piel.

EVOPAD es un parche laminado plano de dos capas. La primera capa es una lámina protectora flexible, traslúcida y casi incolora. La segunda capa es una lámina adhesiva monocapa (matriz) formada por adhesivo acrílico y goma guar y que contiene estradiol hemihidrato (17-beta-estradiol). Este sistema está protegido por una hoja despegable de poliéster que está fijada a la matriz adhesiva y se quita antes de aplicar el parche a la piel. La hoja de poliéster está recubierta de silicona por ambos lados. La hoja despegable tiene una abertura con forma de S para facilitar su retirada antes de usar el parche. Cada EVOPAD se suministra dentro de un sobre protector herméticamente cerrado.

EVOPAD está disponible en cuatro tamaños que corresponden a cuatro dosis diferentes:

EVOPAD 25 µg/24 h parches transdérmicos tiene una superficie de 8 cm² y contiene 1,6 mg de estradiol hemihidrato, lo que corresponde a una liberación nominal de 25 µg de estradiol cada 24 horas. La cara externa de la lámina protectora lleva impresa la marca CE 25 en el centro del borde inferior.

EVOPAD 50 µg/24 h parches transdérmicos tiene una superficie de 16 cm² y contiene 3,2 mg de estradiol hemihidrato, lo que corresponde a una liberación nominal de 50 µg de estradiol cada 24 horas. La cara externa de la lámina protectora lleva impresa la marca CE 50 en el centro del borde inferior.

EVOPAD 75 µg/24 h parches transdérmicos tiene una superficie de 24 cm² y contiene 4,8 mg de estradiol hemihidrato, lo que corresponde a una liberación nominal de 75 µg de estradiol cada 24 horas. La cara externa de la lámina protectora lleva impresa la marca CE 75 en el centro del borde inferior.

EVOPAD 100 µg/24 h parches transdérmicos tiene una superficie de 32 cm² y contiene 6,4 mg de estradiol hemihidrato, lo que corresponde a una liberación nominal de 100 µg de estradiol cada 24 horas. La cara externa de la lámina protectora lleva impresa la marca CE 100 en el centro del borde inferior.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Terapia de sustitución de estrógeno para corregir la deficiencia de estrógeno y síntomas asociados debidos a menopausia, natural o inducida quirúrgicamente, tales como trastornos vasomotores (sofocos), trastorno urogenital (atrofia vulvovaginal y uretritis 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.
- En mujeres con útero intacto, la administración de estrógenos deberá acompañarse siempre de la administración secuencial de un progestágeno.

La experiencia en mujeres mayores de 65 años es limitada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

EVOPAD debe aplicarse dos veces por semana, cada parche utilizado se debe retirar después de 3-4 días y se aplica uno nuevo.

EVOPAD se puede utilizar en régimen continuo (mujeres histerectomizadas o aquellas que presenten manifestaciones graves del síndrome de deficiencia de estrógenos durante el descanso terapéutico) o bien cíclico de 3 semanas seguido de un periodo de descanso terapéutico de 7 días. Durante este periodo se puede producir sangrado vaginal.

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.

En el curso del tratamiento, la dosis debe adaptarse según sea necesario, dependiendo de los signos que indican sobre-estrogenización o pérdida de eficacia.

Para la terapia de mantenimiento debe utilizarse la dosis mínima eficaz.

Para el tratamiento de la osteoporosis se recomienda el uso de parches de 50, 75 ó 100 microgramos. No se superará la dosis de 100 µg de estradiol/24 horas.

No se dispone de datos suficientes para controlar el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

La THS se mantendrá solo mientras el beneficio que supone el alivio de los síntomas supere a los riesgos de la THS.

En pacientes con útero, el estrógeno siempre debe complementarse con la administración secuencial de un progestágeno:

Durante el tratamiento continuado con EVOPAD se recomienda la utilización concomitante de un progestágeno durante 12 a 14 días consecutivos en el mes/ciclo de 28 días.

Durante el tratamiento cíclico de 21 días con EVOPAD se recomienda la utilización concomitante de un progestágeno durante los últimos 12 ó 14 días de ciclo (por ejemplo, comienzo en el día 8 u 10 del ciclo).

La terapia hormonal sustitutiva (THS) debe continuarse sólo mientras los beneficios superen los riesgos para la paciente.

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

El sangrado vaginal se produce normalmente después de empezar el tratamiento con el progestágeno.

Población pediátrica

EVOPAD no está indicado en niños.

Pacientes de edad avanzada

No hay datos suficientes en lo que se refiere al uso de EVOPAD en ancianos (mayores de 65 años).

Forma de administración

El parche EVOPAD debe aplicarse en una zona limpia, seca, sana e intacta de la piel del tronco, por debajo de la cintura. Las cremas, lociones o polvos pueden afectar a las propiedades adherentes del parche. El parche no debe aplicarse en las mamas ni cerca de ellas. Hay que rotar la zona de aplicación; debe transcurrir una semana como mínimo para repetir la aplicación en un punto concreto. La zona de piel elegida no podrá estar herida ni irritada. No se debe aplicar en la zona de la cintura, pues se puede rozar demasiado el parche.

El parche debe ser utilizado inmediatamente después de abrir la bolsita. Retire una parte de la lámina protectora. Aplique la zona expuesta del adhesivo al punto de aplicación, desde el borde hacia el centro; evite que el parche se arrugue. Se retira la segunda parte de la lámina protectora y se aplica la parte del parche recién destapada. Siga evitando que se arrugue el parche y utilice la palma de la mano para presionar el parche sobre la piel y para que adopte la temperatura de la piel, a la que el efecto de adhesión es óptimo.

El paciente debe evitar el contacto entre los dedos y la parte adhesiva del parche durante la aplicación.

Si se desprende un parche y no se adhiere adecuadamente a la piel, debe ser sustituido inmediatamente por otro nuevo. No obstante se mantendrán el día normal de sustitución del parche. No es necesario quitarse el parche para bañarse o ducharse. Pero se recomienda retirarlo antes de tomar una sauna, y poner uno nuevo inmediatamente después si el anterior no se adhiere adecuadamente.

Si se produce el olvido del cambio o aplicación de un parche, éste debe cambiarse o aplicarse lo más pronto posible y continuar el tratamiento de acuerdo al ciclo previsto inicialmente.

El olvido de una dosis puede incrementar la posibilidad de sangrado y manchado durante el ciclo.

Para retirar el parche de EVOPAD levante un borde y tire con suavidad (ver sección 6.6).

Si queda adhesivo sobre la piel después de retirar el parche EVOPAD puede eliminarse lavando la zona con agua y jabón, o frotando con los dedos.

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 genital no diagnosticada;
- Tumores premalignos (por ejemplo, hiperplasia de endometrio atípica no tratada);
- Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas;
- 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. accidente cerebrovascular, infarto de miocardio);
- Porfiria.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo 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 de mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

La evidencia de riesgos asociados al tratamiento hormonal de sustitución (THS) en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, el balance beneficio riesgo para estas mujeres puede ser más favorable debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres jóvenes, que en mujeres maduras.

Examen 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 de tener en cuenta la historia clínica y las contraindicaciones y advertencias de uso de la THS.

Si durante el tratamiento se presentan repetidamente sangrados repentinos, sangrados vaginales inesperados y se detectan cambios durante el examen de las mamas será necesario un nuevo examen médico.

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.

Condiciones que requieren una supervisión

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)
- 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
- Angioedema hereditario
- Prurito
- Mastopatía

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.

Condiciones que requieren un seguimiento durante la terapia estrogénica:

- Los estrógenos pueden causar retención de líquidos. La disfunción cardíaca o renal se debe observar cuidadosamente.
- Alteraciones o insuficiencia leve de la función hepática
- Historial de ictericia colestática
- Hipertrigliceridemia pre-existente. Con la terapia estrogénica, se han notificado casos raros de aumentos importantes de los triglicéridos en plasma que provocaron pancreatitis.

Razones para la retirada inmediata de la terapia:

Se debe discontinuar la terapia en caso de identificar una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo en la presión sanguínea
- Nuevo episodio de cefalea tipo migraña
- Embarazo

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 (ver sección 4.8). El aumento del riesgo de cáncer de endometrio en las mujeres que reciben únicamente estrógenos varía de entre 2 a 12 veces con respecto a mujeres que no son usuarias del TSH, siendo este riesgo dependiente de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógeno utilizada (ver sección 4.8). Después de interrumpir el tratamiento, el riesgo puede mantenerse aumentado durante al menos 10 años. Se ha estimado, en mujeres con útero tras una terapia de 1 a 5 años de duración basada sólo en estrógeno un incremento del riesgo de cáncer de endometrio de 3 veces con respecto al riesgo inicial, (aproximadamente éste es de un 3 % en el caso de mujeres de 50 años de edad) con efectos que persisten durante varios años después de interrumpir el tratamiento con estrógeno.

La adición de un progestágeno de manera cíclica durante al menos 12 días al mes en ciclos de 28 días o bien de manera continua con una terapia combinada de estrógeno-progestágeno en mujeres no hysterectomizadas, previene del exceso de riesgo asociado al tratamiento TSH basado sólo en estrógenos.

Aunque el tratamiento con progestágeno durante al menos 10 días del ciclo reduce el riesgo de hiperplasia de endometrio, la cual puede ser precursora de cáncer endometrial, se recomienda, para maximizar la protección del endometrio, seguir un tratamiento con progestágeno de 12-14 días por ciclo. Cada ciclo secuencial estrógeno/estrógeno-progestágeno resulta en un sangrado cíclico en la mayoría de las mujeres.

En mujeres con útero que no pueden tolerar o usar un progestágeno, se puede valorar el uso de terapia estrogénica no opuesta con un seguimiento a largo plazo, con vigilancia endometrial que puede incluir biopsias a realizar anualmente o tan pronto como se produzcan hemorragias o sangrados.

En mujeres con útero intacto, no se ha estudiado aún la seguridad endometrial del uso conjunto del progestágeno con los parches de EVOPAD 100 (100 µg/día).

Durante los primeros meses de tratamiento suelen producirse hemorragias y sangrados irregulares. Si estas hemorragias o sangrados 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 o el sangrado, realizando incluso una biopsia endometrial para excluir malignidad endometrial.

La estimulación estrogénica no opuesta 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 de considerarse la adición de un progestágeno, especialmente 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 clínico 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).

Terapia basada sólo en estrógeno

- El ensayo clínico WHI identificó que no hay aumentos en el riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que utilizan terapia hormonal sustitutiva basada sólo en estrógenos. Los estudios observacionales han identificado un pequeño aumento del riesgo de cáncer de mama menor que el encontrado en las pacientes tratadas con combinaciones de estrógeno y progestágeno (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.

En el MWS el riesgo de cáncer de mama con estrógenos equinos conjugados (ECE) o estradiol (E2) 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 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 con un mayor riesgo (1,3-3 veces) de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS (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 periodo de 5 años es de unos 3 por cada 1.000 mujeres de 50-59 años y de 8 por cada 1.000 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 1.000 mujeres de 50-59 años y de 5 a 15 (mejor estimación = 9) de cada 1.000 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, edades maduras, cirugía mayor, inmovilización permanente, período de embarazo/postparto, antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal $> 30 \text{ Kg/m}^2$), lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. 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.

En las mujeres que no tengan antecedentes de TEV pero tengan familiares de primer grado con antecedentes de trombosis en edad joven, se puede ofrecer realizar una evaluación después de un cuidadoso asesoramiento de sus limitaciones (sólo una proporción de los defectos trombofílicos son identificados durante la evaluación). Si se detecta un defecto trombofílico el cual se asocia con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es “grave” (por ejemplo, deficiencia en antitrombina, proteína S, o proteína C o combinación de defectos), este medicamento sólo se debe de utilizar después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo.

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.

Enfermedad arterial coronaria (EAC)

Los datos de ensayos clínicos controlados aleatorizados no muestran protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin antecedentes de enfermedad arterial coronaria, que recibieron terapia hormonal sustitutiva combinada o basada solo en estrógenos.

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.

Terapia basada solamente en estrógenos:

Datos controlados y aleatorizados no sugieren aumentos en el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres histerectomizadas que usan terapia basada exclusivamente en estrógenos. Hay una evidencia de que el inicio de terapia basada sólo en estrógenos al comienzo de la menopausia puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Terapia combinada estrógenos-progestágenos:

El riesgo relativo de enfermedad cardiovascular durante el uso de terapia hormonal sustitutiva combinada estrógeno-progestágeno está ligeramente aumentado. El riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular depende fuertemente de la edad. El número de nuevos casos de enfermedad cardiovascular debido al uso de estrógeno-progestágeno es muy bajo en mujeres sanas próximas a la menopausia, pero aumenta con edad avanzada.

Para otros productos de THS existen solamente datos limitados procedentes de ensayos controlados aleatorizados que evalúen el riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovascular asociado a THS. Por lo tanto, no es seguro que estos hallazgos puedan aplicarse a otros productos de THS.

Accidente cerebrovascular

En un gran ensayo clínico randomizado (ensayo WHI) se halló, como resultado secundario, un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular de tipo isquémico en mujeres sanas durante el tratamiento continuo combinado con estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (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 1.000 mujeres de 50-59 años y de 11 por cada 1.000 mujeres de 60-69 años. Se estima que para mujeres que utilizan estrógenos conjugados y MPA durante 5 años, el número de casos adicionales sería de 0 a 3 (mejor estimación = 1) por cada 1.000 mujeres tratadas de 50-59 años y de 1 a 9 (mejor estimación = 4) por cada 1.000 mujeres tratadas de 60-69 años.

La terapia combinada estrógeno-progestágeno y la terapia basada sólo en estrógeno está asociada a un aumento de 1,5 veces el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o momento de inicio de la menopausia. No obstante, dado que el riesgo basal de accidente cerebrovascular está fuertemente ligado a la edad, el riesgo general de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad (ver sección 4.8).

No se conoce si el aumento del riesgo de accidente cerebrovascular también puede aplicarse a otros productos de THS.

Por lo tanto, no existen datos que apoyen que la frecuencia de acontecimientos cardiovasculares o de accidentes cerebrovasculares pueda ser diferente con EVOPAD.

Demencia

No existe evidencia que concluya una mejora de la función cognitiva. 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 o basado sólo en estrógenos después de los 65 años. Se desconoce si estos hallazgos son aplicables a mujeres postmenopáusicas más jóvenes o a otros productos utilizados como THS.

Osteoporosis

Al iniciar la THS para la prevención de osteoporosis en mujeres con riesgo de fracturas, deberán valorarse detenidamente los beneficios frente a los riesgos para la paciente, teniendo en cuenta posibles terapias alternativas. Se recomienda una re-evaluación periódica de los riesgos y beneficios a lo largo del tratamiento.

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 EVOPAD 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.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario o adquirido.

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.

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.

Especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma uterino, se puede producir en ocasiones cloasma. Las mujeres con predisposición a cloasma deben minimizar la exposición al sol o radiación ultravioleta mientras tomen THS.

Elevaciones de ALT

Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el virus de la hepatitis C (VHC) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Asimismo, en las pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir y con la pauta de glecaprevir/pibrentasvir. Ver sección 4.5

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 EVOPAD no es un anticonceptivo, ni restablecerá la fertilidad.

Los parches deben guardarse fuera del alcance de los niños y animales.

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 metabolizadoras de fármacos, específicamente las

enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p. ej. barbitúricos (fenobarbital), hidantoínas (fenitoína), carbamazepina), meprobamato, bosentan 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.

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.

Los anticonceptivos orales que contienen estrógenos han mostrado una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de lamotrigina cuando se coadministran debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto podría reducir el control de las convulsiones. Aunque no se ha estudiado la interacción potencial entre la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos y lamotrigina, se espera que exista una interacción similar, que podría llevar a una reducción del control de las convulsiones entre mujeres que toman ambos medicamentos juntos. Por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de lamotrigina.

Interacciones farmacodinámicas

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

EVOPAD no debe utilizarse durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con EVOPAD, 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 teratógenos o fetotóxicos.

Lactancia

EVOPAD no está indicado durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios que valoren los efectos de EVOPAD sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

La seguridad de EVOPAD fue evaluada en 2.584 pacientes que participaron en 15 ensayos clínicos y que recibieron al menos una administración de EVOPAD. En 8 de los 15 ensayos clínicos, se les preguntó así mismo a los pacientes sobre los signos y síntomas en el lugar de aplicación (N=1.739 pacientes). Basándonos en los datos de seguridad de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) notificadas con mayor frecuencia (incidencia $\geq 5\%$) fueron (con % de frecuencia): exantema en el lugar de aplicación (20,8%), prurito en el lugar de aplicación (19,8%), eritema en el lugar de aplicación (8,5%), dolor de cabeza (7,8%) y dolor en el pecho (6,6%).

Incluyendo las RAMs mencionadas con anterioridad, la siguiente tabla recoge las RAMs que han sido notificadas durante la utilización de EVOPAD en cualquier ensayo clínico o en la experienciapost comercialización. Las categorías de frecuencia se agrupan utilizando el siguiente criterio:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de Órgano ó Sistema	Reacciones Adversas al Medicamento				
	Categoría de Frecuencia				
	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)	No conocida
Infecciones e infestaciones		Molinitis genital	Candidiasis genital		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)				Cáncer de mama	Cáncer endometrial
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilización		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de peso o disminución de peso			
Trastornos psiquiátricos			Depresión	Ansiedad Disminución de líbido Aumento de líbido	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Nerviosismo,	Vértigo, Mareo	Parestesia, Epilepsia	Accidente cerebrovascular

		Cambios de humor, Insomnio		Migraña	
Trastornos oculares			Alteración visual	Intolerancia a las lentes de contacto	
Trastornos cardiacos			Palpitaciones		Infarto de miocardio
Trastornos vasculares			Aumento de la presión arterial	Trombosis	Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Embolismo pulmonar
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Diarrea, Náuseas	Flatulencia, Dispepsia,	Distensión abdominal, Vómitos, Meteorismo	
Trastornos hepatobiliares				Litiasis biliar	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, Exantema, Sequedad de piel	Decoloración de la piel, Urticaria, Eritema nodoso	Hirsutismo, Acné	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, Dolor de espalda,	Mialgia	Miastenia, Calambres musculares	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Alteraciones menstruales	Metrorragia, Menorragia, Sangrados vaginales irregulares, Espasmos uterinos, Vaginitis, Hiperplasia endometrial, Sangrados vaginales/uterinos incluidos manchados	Aumento del tamaño de los pechos, Dismenorrea, Mastodinia, Dolor con la palpación de la mama	Leioma uterino, Quistes paratubulares, Pólipos endocervicales, Dismenorrea, Leucorrea, Síndrome premenstrual, Aumento de tamaño de las mamas	
Trastornos generales y	Prurito en el lugar de	Dolor, Eritema en el	Edema, Edema generalizado,	Fatiga	

alteraciones en el lugar de administración	aplicación*, Exantema en el lugar de aplicación*	lugar de aplicación*, Edema en el lugar de aplicación*, Reacción en el lugar de aplicación, Astenia, variaciones de peso	Edema periférico		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso			
Anomalías de laboratorio			Aumento de las transaminasas		

* Signos/síntomas solicitados (recogidos como si/no) en 8 ensayos clínicos con EVOPAD.

Se ha utilizado el término MedDRA más apropiado para describir cada reacción y los sinónimos y condiciones asociadas.

Riesgo de cáncer de mama

- Se ha notificado un aumento del riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de mama de hasta 2 veces en mujeres que toman tratamiento combinado estrógeno progestágeno durante más de 5 años.
- El aumento del riesgo en mujeres que reciban tratamiento con sólo estrógenos es menor que el observado en mujeres que reciban estrógenos-progestágenos combinados.
- El nivel del riesgo depende de la duración de uso (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)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un período de 5 años (50-54 años)*	Riesgo Relativo	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman THS después de 5 años
TSH con estrógenos sólo			
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 1.000 mujeres que nunca hayan usado THS en un período de 10 años (50-59 años)*	Riesgo Relativo	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman THS tras 10 años
TSH con estrógenos sólo			
50	26,6	1,3	7,1
Estrógeno-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 varía proporcionalmente.

Estudio WHI en EEUU –Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el brazo placebo más de 5 años	Proporción del Riesgo & IC del 95 %	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres usuarias de THS durante más de 5 años (IC del 95 %)
Solamente estrógenos de equinos conjugados (ECE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*3
ECE + MPA (estrógeno & progestágenos)			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

*3 estudio WHI en mujeres que no tienen útero, que no mostraron un aumento del riesgo de cáncer de mama.
 § Cuando se realizó el análisis estrictamente a mujeres que no habían utilizado TSH antes del estudio no hubo un aumento aparente del riesgo durante los primeros 5 años de tratamiento: después de los 5 años el riesgo fue mayor que en las no usuarias.

Riesgo de cáncer de endometrio

En mujeres postmenopáusicas con útero

El riesgo de cancer de endometrio en mujeres con útero que no utilizan la THS es de 5 de cada 1.000 mujeres.

En mujeres con útero, no se recomienda el uso de THS basada sólo en estrógeno debido a que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4).

En mujeres con útero intacto, el riesgo de hiperplasia de endometrio y cáncer de endometrio aumenta con la duración del tratamiento con estrógenos solos.

Dependiendo de la duración y de la dosis en los tratamientos basados sólo en estrógenos, el incremento del riesgo de cáncer de endometrio identificado en los estudios epidemiológicos varía entre 5 y 55 nuevos casos diagnosticados por cada 1.000 mujeres entre 50 y 65 años.

Cuando se añade un progestágeno a la THS con estrógenos solos se reduce de manera muy importante este incremento del riesgo.

La adición de un progestágeno a la terapia con estrógenos durante al menos 12 días por ciclo puede prevenir este incremento del riesgo. En el estudio Million Women el uso durante cinco años de terapia THS combinada (secuencial o continua) no aumentó el riesgo de cáncer de endometrio (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Riesgo de cáncer de ovario:

El uso de THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente superior de aparición de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario en mujeres a tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 2000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2000 mujeres en un periodo de 5 años.

Riesgo de trombosis venosa:

La THS está asociada a un aumento de 1,3 a 3 veces el riesgo relativo de desarrollo de trombosis venosa profunda (TEV), por ejemplo, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La frecuencia de cada acontecimiento es más probable durante el primer año de uso de THS (ver sección 4.4). Resultados de los estudios WHI se presentan a continuación:

Estudios WHI – Riesgo adicional de TEV a partir de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el brazo de placebo más de 5 años	Proporción de Riesgo & IC del 95 %	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
Solamente estrógeno, oral*4			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Estrógeno-progesterona, oral combinada			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
*4 Estudio en mujeres sin útero			

Riesgo de enfermedad coronaria arterial:

El riesgo de enfermedad coronaria arterial está ligeramente aumentado en las mujeres que utilizan THS combinada estrógeno-progestágeno a partir de los 60 años (ver sección 4.4).

Riesgo de accidente cerebrovascular:

- El uso de estrógenos solos y de terapia estrógeno progestágeno está asociada a un aumento del riesgo relativo de accidente cerebrovascular de hasta 1,5 veces. El riesgo de accidente cerebrovascular con hemorragia no está aumentado durante el uso de THS.
- Este riesgo relativo no depende de la edad o de la duración de uso, pero dado que el riesgo basal depende fuertemente de la edad, el riesgo general de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad, ver sección 4.4.

Estudios combinados WHI – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular*5 a partir de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el	Proporción de Riesgo & IC del 95 %	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de
----------------------	---	------------------------------------	--

	brazo de placebo más de 5 años		THS
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
*5 No hubo diferencias entre el accidente cerebrovascular 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 del tejido subcutáneo y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular, dermatitis de contacto, alteraciones de la pigmentación, prurito generalizado, exantema, urticaria y angioedema.
- alteración de la vesícula biliar
- Probable demencia a partir de 65 años (ver sección 4.4.)

Si se presentan algunos de estos efectos el tratamiento con EVOPAD debe discontinuarse inmediatamente.

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

Es poco probable que se produzca sobredosis con este tipo de aplicación. Los síntomas de sobredosis pueden consistir en sensibilidad o dolor de las mamas, hemorragia intercurrente. En algunas mujeres también pueden producirse náuseas, vómitos e interrupción del sangrado. No existe un antídoto específico y el tratamiento a administrar deberá ser sintomático. Se pueden revertir estos síntomas retirando el parche.

Los estudios de toxicidad aguda no indican un riesgo de efectos adversos agudos en el caso de ingesta inadvertida de varias dosis terapéuticas diarias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Estrógenos_código ATC: G03CA03

EVOPAD contiene estradiol hemihidrato (17β -estradiol), estrógeno natural preparado sintéticamente. El principio activo, 17β -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.

Al igual que todas las hormonas esteroideas, el estradiol se difunde libremente a las células diana, donde se une a macromoléculas específicas (receptores). El complejo estradiol-receptor interactúa con el ADN genómico para alterar la actividad de transcripción. Esto da lugar a un aumento o una disminución de la síntesis de proteínas y a cambios en las funciones celulares.

El estradiol se excreta en distintas proporciones durante el ciclo menstrual. El endometrio es muy sensible al estradiol, que regula la proliferación del endometrio durante la fase folicular del ciclo y que, junto con la progesterona, induce cambios secretorios durante la fase luteínica. Alrededor de la menopausia, la secreción de estradiol se hace irregular y con el tiempo termina desapareciendo. La ausencia de estradiol se asocia a síntomas menopáusicos como inestabilidad vasomotora, alteración del sueño, estado depresivo, atrofia vulvovaginal y urogenital y aumento de la pérdida ósea.

A diferencia de lo que ocurre con la administración oral de estrógenos, se evita en gran medida la estimulación de la síntesis proteica en el hígado. En consecuencia, existe una falta de efecto sobre las concentraciones circulantes del sustrato de la renina, la globulina de unión a hormonas tiroideas, la globulina de unión a hormonas sexuales y la globulina de unión al cortisol. Asimismo, los factores de la coagulación tampoco parecen verse afectados.

El tratamiento de sustitución de estrógenos compensa de manera eficaz la depleción de los estrógenos endógenos en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas. Se ha demostrado que la administración transdérmica de estradiol es eficaz en el tratamiento de los síntomas de la menopausia y, en dosis de 50 μ g diarios o más, en la prevención de la pérdida ósea posmenopáusica.

En las mujeres posmenopáusicas, EVOPAD aumenta las concentraciones de estradiol hasta los valores existentes en las etapas inicial e intermedia de la fase folicular con una reducción significativa consecuente de los sofocos, una mejora del índice de Kupperman y un cambio beneficioso en la citología vaginal. En un estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en mujeres posmenopáusicas con ocho o más sofocos moderados o intensos al día, el tratamiento con EVOPAD 50 o EVOPAD 100 logró reducciones estadísticamente significativas de los sofocos moderados o intensos, así como del número global de sofocos, en comparación con placebo. El tratamiento con EVOPAD 100 dio lugar a una disminución de la frecuencia de sofocos totales del 92 %, mientras que EVOPAD 50 produjo una disminución de la frecuencia del 86 %; la respuesta con placebo fue del 55 %. El porcentaje de pacientes sin síntomas en las semanas 9 a 12 de tratamiento fue del 38 % y el 37 %, respectivamente, con EVOPAD y del 5 % con placebo.

El tratamiento de sustitución de estrógenos ha demostrado que reduce la resorción ósea y retrasa o detiene la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas. El mecanismo de acción de los estrógenos es similar al de otros agentes antirresortivos: al disminuir la resorción ósea y llenar el espacio de remodelación, es posible un incremento del 5 al 10 % en la densidad mineral ósea.

En estudios de casos y controles en mujeres de raza blanca, el tratamiento de sustitución estrogénico se ha asociado a una reducción de la incidencia de fracturas de cadera y muñeca en las mujeres en las que se inició el tratamiento con estrógenos pocos años después de la menopausia.

En un estudio clínico prospectivo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en mujeres posmenopáusicas sanas, el tratamiento con EVOPAD 50 o EVOPAD 100 produjo aumentos estadísticamente significativos de la densidad mineral ósea de la columna lumbar, el segmento distal del radio y la cadera. El cambio medio de la densidad mineral ósea en la columna lumbar después de dos años de tratamiento con EVOPAD 50 fue de +6,2 % en comparación con placebo y de +4,1 % con respecto al valor basal. El análisis de la varianza de medidas repetidas mostró cambios estadísticamente significativos en comparación con placebo a partir de los 6 meses de tratamiento. El cambio medio en la densidad mineral ósea con EVOPAD 100 fue de +7,4 % en comparación con placebo y de +5,3 % con respecto al valor basal.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El estradiol se absorbe fácilmente en el aparato digestivo y es metabolizado intensamente por la mucosa intestinal y por el hígado durante el primer paso por el hígado. La administración transdérmica de estradiol es suficiente para causar un efecto sistémico.

El estradiol se distribuye ampliamente por los tejidos corporales y se une a la albúmina (~60-65 %) y a la globulina de unión a hormonas sexuales (~35-45 %) en suero. Las fracciones de unión a proteínas séricas se mantienen inalteradas después de la administración transdérmica de estradiol. El estradiol se metaboliza principalmente a estrona y sus conjugados, que poseen menor actividad farmacológica. El estradiol, la estrona y el sulfato de estrona se convierten entre sí y se excretan en la orina como glucurónidos y sulfatos. La piel metaboliza el estradiol sólo en una pequeña cantidad. El estradiol se elimina rápidamente de la circulación sistémica. La semivida de eliminación es de ~1 hora tras la administración intravenosa.

En un estudio de proporcionalidad de la dosis tras aplicación única de EVOPAD 25, EVOPAD 50, EVOPAD 75 y EVOPAD 100 en mujeres posmenopáusicas, las concentraciones séricas de estradiol aumentaron rápidamente desde valores previos al tratamiento de ~3 pg/ml hasta concentraciones medias por encima de 20 pg/ml en cuatro horas después de la aplicación del parche. Las concentraciones séricas de estradiol alcanzadas tras la aplicación de EVOPAD fueron directamente proporcionales al tamaño del parche. Se mantuvieron concentraciones séricas medias de estradiol de ~23, 44, 71 y 101 pg/ml por encima del valor basal durante el período de aplicación para EVOPAD 25, EVOPAD 50, EVOPAD 75 y EVOPAD 100, respectivamente. Las semividas séricas medias del estradiol fueron de 5 a 11 horas después de la retirada del parche, lo que indica el efecto de liberación prolongada de la piel. Durante el tratamiento, los cocientes séricos medios estradiol: estrona aumentaron desde $\leq 0,1$ antes del tratamiento hasta los cocientes medios de concentración respectivos de 0,61, 0,93, 1,10 y 1,30 mantenidos durante el período de aplicación del parche. Las concentraciones séricas de estradiol y estrona recuperaron rápidamente los valores previos al tratamiento en las 24 horas siguientes a la retirada del parche. Al contrario de lo que ocurre con los preparados orales, la razón entre estradiol y estrona tras el uso de EVOPAD se encuentra en el rango fisiológico, por debajo de 2, como ocurre en las mujeres posmenopáusicas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El estradiol es el estrógeno natural en los seres humanos y en los animales. El etinilestradiol (EE), un estrógeno sintético muy utilizado, es muy similar al estradiol en lo que se refiere a su acción estrogénica pero más potente, y por consiguiente potencialmente más tóxico que el estradiol. Se han realizado estudios sobre la toxicidad aguda del EE en ratones, ratas y perros. Se calculó que los valores de la DL50 en ratas fueron de 5,3 g/kg para los machos y de 3,2 g/kg para las hembras. En perros no se observó mortalidad tras la administración de dosis únicas de hasta 5,0 g/kg. Estas dosis representan aproximadamente 50.000 a 78.000 veces la dosis clínica prevista. En estudios sobre la administración crónica y el poder carcinógeno de los estrógenos en roedores se observa una exageración de los efectos farmacológicos. En los estudios sobre la toxicidad de la administración crónica son cruciales las diferencias entre especies en cuanto a la regulación y el metabolismo hormonal. Por eso la extrapolación de los estudios animales a la situación humana exige una consideración minuciosa de las diferencias entre las especies. El estradiol no indujo aberraciones cromosómicas en las células de médula ósea de ratones tratados *in vivo*. En el ADN renal de

hámsters tratados se encontraron nucleótidos inhabituales. En células humanas *in vitro* indujo la aparición de micronúcleos pero no de aneuploidía, aberraciones cromosómicas ni intercambios entre cromátidas hermanas. En células de roedores indujo aneuploidía y síntesis de ADN no programada, pero no fue mutágeno ni indujo roturas de la cadena de ADN ni intercambios entre cromátidas hermanas. No fue mutágeno para las bacterias. Existen varios estudios que demuestran los efectos embriotóxicos de la estrona en ratas y ratones, y una reducción de la fertilidad en ratas, que depende de la dosis (ver sección 4.6). Evidentemente estos efectos tienen que ver con la acción hormonal.

Se han llevado a cabo estudios sobre la toxicidad de EVOPAD, que incluyen estudios sobre irritación cutánea subcrónica en conejos y estudios de sensibilización cutánea en cobayas.

Los estudios demuestran que el parche transdérmico de estradiol es irritante y que el estradiol contribuye a la irritación. Se acepta que los estudios realizados con conejos suponen una estimación al alza de la irritación cutánea que se puede producir en los seres humanos.

Las pruebas de sensibilización cutánea demuestran que EVOPAD no produce sensibilización cutánea.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

EVOPAD 25 µg/24 h parches transdérmicos

Adhesivo: copolímero de acrilato-vinilacetato	59,20 mg
Goma guar	1,92 mg
Lámina protectora: lámina de polietileno tereftalato	21,12 mg
Hoja despegable: polietileno tereftalato siliconizado	(se retira antes de la aplicación)

EVOPAD 50 µg/24 h parches transdérmicos

Adhesivo: copolímero de acrilato-vinilacetato	118,40 mg
Goma guar	3,84 mg
Lámina protectora: lámina de polietileno tereftalato	42,24 mg
Hoja despegable: polietileno tereftalato siliconizado	(se retira antes de la aplicación)

EVOPAD 75 µg/24 h parches transdérmicos

Adhesivo: copolímero de acrilato-vinilacetato	117,60 mg
Goma guar	5,76 mg
Lámina protectora: lámina de polietileno tereftalato	63,36 mg
Hoja despegable: polietileno tereftalato siliconizado	(se retira antes de la aplicación)

EVOPAD 100 µg/24 h parches transdérmicos

Adhesivo: copolímero de acrilato-vinilacetato	236,80 mg
Goma guar	7,68 mg
Lámina protectora: lámina de polietileno tereftalato	84,88 mg
Hoja despegable: polietileno tereftalato siliconizado	(se retira antes de la aplicación)

6.2. Incompatibilidades

No se deben aplicar cremas, lociones o polvos en la zona de la piel donde se aplica el parche para impedir la interferencia en las propiedades adhesivas de EVOPAD.

6.3. Periodo de validez

EVOPAD tiene un período de validez de 2 años si se conserva a una temperatura no superior a 25°C. El producto puede usarse hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. Esto también es aplicable a los parches usados y desechados.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada envase tiene 8 parches en sobres recubiertos individuales. El sobre consta de un laminado de cuatro capas que incluye una barrera de aluminio antihumedad y una superficie externa de papel.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los parches deben ser doblados y tirados a la basura (no por el inodoro), y deben mantenerse fuera del alcance de los niños.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EVOPAD 25 µg/24 h parches transdérmicos: 61.700
EVOPAD 50 µg/24 h parches transdérmicos: 60.334
EVOPAD 75 µg/24 h parches transdérmicos: 61.701
EVOPAD 100 µg/24 h parches transdérmicos: 61.702

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

EVOPAD 25 µg/24 h parches transdérmicos: 05/12/1997
EVOPAD 50 µg/24 h parches transdérmicos: 27/06/1994
EVOPAD 75 µg/24 h parches transdérmicos: 05/12/1997
EVOPAD 100 µg/24 h parches transdérmicos: 05/12/1997

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2022