

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Estradiol Meriestra 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de estradiol (como hemihidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 80,68 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.
Comprimido azul, redondo, ranurado en una cara (muesca).
El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Terapia hormonal sustitutiva (THS) para el tratamiento de los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopausicas.

Prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas en el futuro que son intolerantes o a las que se les ha contraindicado el uso de otros medicamentos autorizados para la prevención de la osteoporosis.

Estradiol es un medicamento a base de estrógenos, que está indicado especialmente en mujeres histerectomizadas que no necesitan combinación con progestágenos. En mujeres con el útero intacto, estradiol tiene que combinarse con el progestágeno adecuado.

La experiencia en mujeres mayores de 65 años es limitada

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas postmenopáusicos se deberá utilizar en todos los casos la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible (ver también sección 4.4). El tratamiento de síntomas postmenopáusicos se debe iniciar con 1 mg de estradiol (1/2 comprimido) una vez al día. Si el control satisfactorio de los síntomas no se alcanza tras 3 meses de tratamiento, la dosis debe ajustarse a 2 mg de estradiol una vez al día.

Forma de administración

Vía oral.

El comprimido debe tragarse con una cantidad de líquido suficiente (por ejemplo un vaso de agua).

Mujeres con útero:

En mujeres con útero intacto, el tratamiento con estradiol debe complementarse con un progestágeno para evitar el desarrollo de hiperplasia endometrial inducida por estrógenos (ver también sección 4.4)

“Advertencias y precauciones especiales de empleo”. Para dosis orales de estradiol superiores a 2 mg no se ha estudiado la seguridad endometrial de progestágenos añadidos.

Se pueden administrar dos esquemas terapéuticos:

Cíclico:

Cuando el estrógeno se dosifica cíclicamente con un tratamiento con periodos libres, normalmente 21 días y 7 días de descanso. El progestágeno se añade normalmente durante 12-14 días de ciclo (día 8 (10) -21 del ciclo). Puede ocurrir sangrado por privación durante el periodo en el que el estrógeno se combina con un progestágeno.

Continuo:

El estrógeno se dosifica continuamente. El progestágeno se añade normalmente durante 12-14 días (o más) de cada ciclo de 28 días (día 15 (17)-28 del ciclo) sucesivamente. Puede ocurrir sangrado por privación durante el periodo en el que el estrógeno se combina con un progestágeno.

Mujeres sin útero:

Salvo que haya un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda añadir progestágenos en mujeres histerectomizadas.

Estradiol se administra una vez al día de manera continua.

En mujeres que nunca han tomado THS o que están cambiando de THS continua combinada a estradiol, el tratamiento debe iniciarse en un día según la conveniencia de la mujer. Sin embargo, si el paciente está tomando THS secuencial, el ciclo de tratamiento actual debe completarse antes de empezar el tratamiento con estradiol.

Para la prevención de la osteoporosis, la dosis es de 2 mg al día.

Si olvida la toma de un comprimido, este debe tomarse lo antes posible. Cuando han pasado más de 12 horas, se recomienda continuar con la siguiente dosis sin tomar el comprimido olvidado. Olvidar una dosis puede incrementar la posibilidad de sangrado por privación y manchado.

4.3 Contraindicaciones

- Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo
- Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (p.ej. cáncer de endometrio)
- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Hiperplasia de endometrio no tratada
- Tromboembolismo venoso actual o previo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Trastornos trombofílicos conocidos (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S o de antitrombina, ver sección 4.4)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p.ej. angina, infarto de miocardio, ictus)
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas
- Porfiria

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, la THS sólo se debe iniciar cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, se debe realizar, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

La evidencia de 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 mujeres jóvenes, el balance beneficio riesgo para estas mujeres podría ser más favorable que en mujeres mayores.

Examen/seguimiento médico

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 adaptados en función de las condiciones de cada mujer. Se debe orientar 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” más adelante). Las exploraciones, incluyendo imágenes mediante técnicas adecuadas, p. ej. mamografías, se deben realizar periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

Condiciones que necesitan supervisión

Si alguna de las siguientes condiciones está presente, le ha ocurrido previamente o se ha agravado durante el embarazo o un tratamiento hormonal previo, se debe vigilar estrechamente a la paciente. Se debe tener en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o se pueden agravar durante el tratamiento con estradiol, en particular:

- leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis,
- factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación),
- factores de riesgo para tumores estrógeno dependientes, p.ej. cáncer de mama en parientes de primer grado,
- hipertensión,
- trastornos hepáticos (p. ej. adenoma hepático),
- diabetes mellitus con o sin afectación vascular,
- colestiasis,
- migraña o cefalea (grave),
- lupus eritematoso sistémico,
- antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación),
- epilepsia,
- asma,
- otosclerosis.

Motivos para suspender el tratamiento inmediatamente

Se deberá suspender el tratamiento en caso de contraindicaciones y si aparece cualquiera de las siguientes situaciones:

- ictericia o deterioro de la función hepática,
- aumento significativo de la presión arterial,
- nueva aparición de cefalea de tipo migrañoso,
- embarazo.

Hiperplasia endometrial y carcinoma

En mujeres con riesgo de útero intacto el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma se incrementa cuando se administran estrógenos solos durante periodos prolongados.

El incremento de riesgo comunicado en cáncer de endometrio entre mujeres que solo usan estrógenos varía de 2 a 12 veces superior comparado con las que no los usan, dependiendo de la duración del tratamiento y la dosis de estrógeno (ver sección 4.8). Tras interrumpir el tratamiento el riesgo puede permanecer elevado durante al menos 10 años.

La adición de un progestágeno durante al menos 12 días por ciclo de 28 días o tratamiento continuo combinado de estrógeno y progestágenos en mujeres no hysterectomizadas, reduce el exceso de riesgo asociado cuando están en tratamiento con THS de estrógenos solos.

Para dosis de estradiol orales superiores a 2 mg la seguridad endometrial de progestágenos añadidos no se ha demostrado.

Durante los primeros meses de tratamiento se pueden producir 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, se debe investigar la razón pudiendo incluir 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 la endometriosis. Por lo tanto, en mujeres hysterectomizadas debido a una endometriosis, se debe considerar la adición de un progestágeno, especialmente si se conoce que existe una endometriosis residual.

Cáncer de mama

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

Terapia 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 solos

En el ensayo WHI no se observó un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres hysterectomizadas que tomaban sólo estrógenos como THS.

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 más de 10 años.

El incremento de riesgo comienza a ser aparente en los primeros años de uso retornando a los valores basales a lo largo de los siguiente años (como máximo a los 5 años) después de suspender el mismo.

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 en combinación de estrógenos-progestágenos, que se hace evidente a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento.

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

El riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV) p. ej., trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, se asocia de 1,3 hasta 3 veces con la THS. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS que posteriormente (ver apartado 4.8).

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

Entre los factores de riesgo de TEV cabe mencionar el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad severa (índice de masa corporal $> 30\text{Kg/m}^2$), embarazo/periodo 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. Si es posible debe plantearse la interrupción temporal del tratamiento de 4 a 6 semanas antes de intervenciones quirúrgicas tras las que se prevea una inmovilización prolongada. El tratamiento no debe reinstaurarse hasta que la mujer tenga movilidad completa.

En mujeres que no tengan historial personal de TEV pero con un familiar de primer grado con una historia de trombosis en edad joven, puede realizarse un cribado tras un asesoramiento cuidadoso sobre sus limitaciones (sólo una parte de los defectos trombofílicos son identificados en un cribado). La THS está contraindicada si se identifica un defecto trombofílico que se manifiesta como trombosis en miembros de la familia o si el defecto es “grave” p. ej. deficiencias de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos).

Las mujeres con un tratamiento anticoagulante necesitan una consideración cuidadosa del balance beneficio/riesgo del uso de THS.

El tratamiento se debe interrumpir 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 coronaria arterial (ECA)

Los datos de ensayos clínicos controlados randomizados no muestran protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin ECA existentes tratadas con tratamiento combinado estrógenos-progestágenos o THS de estrógenos solos.

Terapia combinada estrógeno-progestágeno

El riesgo relativo de ECA durante el uso de la THS en su forma combinada estrógeno-progestágeno se ha visto aumentado ligeramente. Como el valor basal del riesgo absoluto de ECA es fuertemente dependiente de la edad, el número de casos adicionales de ECA debido al uso de estrógenos-progestágenos es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero va creciendo a medida que avanzan en edad.

Terapia con estrógenos solos

Según datos de estudios controlados randomizados, no se ha observado riesgo de ECA en mujeres histerectomizadas que están en tratamiento con estrógenos solos.

Accidente cerebral isquémico

Las terapias combinadas estrógenos+progestágenos y estrógenos solos están asociadas a un riesgo de hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el valor basal del riesgo de accidente

vascular cerebral es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo global de accidente vascular cerebral en mujeres que usan THS aumentará con la edad (ver sección 4.8).

Angioedema

Los estrógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema, particularmente en mujeres con angioedema hereditario.

Otras condiciones

Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos.

Las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente deben vigilarse estrechamente durante la sustitución de estrógenos o el tratamiento de sustitución hormonal, ya que se han reportado casos raros de grandes aumentos de triglicéridos en plasma que conducen a pancreatitis en tratamiento con estrógenos solos en esta condición.

Los estrógenos aumentan los niveles de la globulina fijadora de tiroxina (TBG), dando lugar a niveles aumentados de hormona tiroidea circulante, como refleja la PBI (yodo unido a proteínas), 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 fijadoras pueden también verse modificadas, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG), la globulina fijadora de 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 también pueden verse incrementadas (sustrato renina/angiotensina, alfa-1-antitripsina o ceruloplasmina).

El uso de la 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 estrógenos solos después de los 65 años.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Ritonavir y nelfinavir, aunque son conocidos como inhibidores fuertes, por el contrario exhiben propiedades inductoras cuando se usan concomitantemente con hormonas esteroideas.

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 se puede traducir en una reducción de sus efectos y en cambios en el patrón de los sangrados uterinos.

Algunos ensayos de laboratorio como el de tolerancia a glucosa o el de función tiroidea se pueden ver afectados por la terapia con estrógenos

En la administración transdérmica, el efecto de primer paso en el hígado se evita y por tanto, los estrógenos aplicados por vía transdérmica pueden estar menos afectados por inductores enzimáticos que las hormonas orales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Estradiol no está indicado durante el embarazo. Si durante el tratamiento con estradiol se queda embarazada, debe interrumpir el tratamiento inmediatamente.

Los resultados de la mayoría de estudios epidemiológicos hasta la fecha relativos a la exposición fetal inadvertida a estrógenos no indican efectos teratogénicos ni fetotóxicos.

Lactancia

Estradiol no está indicado durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito efectos adversos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas serias asociadas al uso de terapia hormonal sustitutiva también se mencionan en la sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.

La tabla a continuación representa las reacciones adversas recogidas en usuarias de terapia hormonal sustitutiva (THS) según el sistema MedDRA de clasificación de órganos y sistemas (MedDRA SOCs.)

La reacción adversa comunicada de manera más frecuente fue sensibilidad en las mamas.

Las reacciones adversas se detallan a continuación según la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes, frecuentes, poco frecuentes, raras y muy raras incluyendo casos aislados. Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir durante el tratamiento con estradiol.

Órganos y sistemas	Reacciones adversas frecuentes (>1/100 a <1/10)	Reacciones adversas poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	Reacciones adversas raras (>1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del sistema inmunológico		reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	aumento o disminución de peso		intolerancia a la glucosa
Trastornos psiquiátricos		depresión, estado de ánimo deprimido	ansiedad, libido disminuida o incremento de la libido
Trastornos del sistema nervioso	insomnio cefaleas	mareos	migraña

Trastornos oculares		trastornos de la vista (no específicos)	intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos cardiacos		palpitaciones	
Trastornos vasculares		tromboembolismo venoso	incremento en la presión arterial
Trastornos gastrointestinales	náuseas dolor abdominal	flatulencia dispepsia	vómitos hinchazón
Trastornos hepatobiliares			cálculos biliares enfermedad de la vesícula biliar alteraciones en los análisis de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción prurito	eritema nodoso urticaria	hirsutismo acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			calambres musculares
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	sangrado uterino/vaginal incluyendo manchado sangrado vaginal irregular menorragia leucorrea	sensibilidad en las mamas dolor en las mamas candidiasis vaginal	dismenorrea secreción vaginal síndrome similar al premenstrual aumento de las mamas
Trastornos generales		edema	fatiga

Las siguientes reacciones adversas pueden producirse durante el tratamiento con estradiol: pérdida de pelo del cuero cabelludo, angioedema, leiomioma (fibromas uterinos), dolor en las extremidades, palpitaciones, tromboflebitis superficial, epistaxis.

Riesgo de cáncer de mama

- Durante más de 5 años se ha notificado un riesgo de hasta 2 veces mayor de tener cáncer de mama diagnosticado en mujeres que toman tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos.
- 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 de la terapia (ver sección 4.4).
Se presentan las estimaciones de los cálculos del riesgo absoluto basados en los 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 después de 5 años de tratamiento

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 solo con estrógenos			
50	13,3	1,2	2,7
Combinación de estrógenos-progestágenos			
50	13,3	1,6	8,0

*Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en 2015 en países desarrollados 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 varía proporcionalmente.

Estudios WHI EEUU – riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de tratamiento

Rango de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres del grupo placebo al cabo de 5 años	Proporción de riesgo e IC95%	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante un periodo de 5 años (IC95%)
estrógenos equinos conjugados solos (EEC)			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
EEC+medroxiprogesterona (estrógenos + progestágenos)‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

‡ Cuando el análisis fue restringido a mujeres que no habían usado THS antes del estudio, no se observó aumento de riesgo aparente durante los 5 primeros años de tratamiento: después de 5 años el riesgo fue mayor que en no usuarias de THS.

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

Riesgo de cáncer de endometrio

Mujeres postmenopáusicas con útero

El riesgo de cáncer de endometrio es de alrededor 5 de cada 1.000 mujeres con útero que no usan 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 del uso de la terapia sólo con estrógenos y de la dosis de estrógenos, el aumento del riesgo del cáncer de endometrio en los estudios epidemiológicos varió de entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados de cada 1000 mujeres de edades comprendidas entre 50 y 65 años.

Añadiendo un progestágeno a la terapia de estrógenos como mínimo durante 12 días por ciclo puede prevenir este riesgo aumentado. En el estudio MWS (Million Women Study) el uso de THS combinada (secuencial o continua) durante cinco años no incrementó el riesgo de cáncer de endometrio (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Cáncer de ovario

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

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario en mujeres a tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43, IC 95 % 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 2.000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres en un periodo de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS se asocia con un aumento de 1,3 hasta 3 veces el riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), p. ej. trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La aparición de estos efectos adversos es más probable que ocurra en los cinco primeros años de uso de la THS (ver sección 4.4). A continuación se muestran los resultados del estudio WHI:

Estudios WHI – riesgo adicional de TEV después de 5 años de tratamiento

Rango de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en grupo placebo al cabo de 5 años	Proporción de riesgo e IC95%	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS
Terapia oral sólo con estrógenos*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 ; 10)
Terapia combinada oral estrógenos-progestágenos			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 ; 13)

*Estudio en mujeres sin útero.

Riesgo de enfermedad coronaria arterial

El riesgo de enfermedad coronaria arterial se incrementa ligeramente en usuarias de THS combinada estrógeno-progestágeno por encima de los 60 años de edad (ver sección 4.4).

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso de estrógenos solos y de la combinación estrógeno-progestágeno está asociado a un incremento de hasta 1,5 veces el riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante el uso de THS.

El riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del uso, pero como el valor basal es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que usan THS aumentará con la edad, ver sección 4.4.

Estudios combinados WHI – Riesgo adicional de accidente vascular cerebral isquémico* tras 5 años de tratamiento

Rango de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en el grupo placebo al cabo de 5 años	Proporción de riesgo e IC95%	Casos adicionales por 1.000 usuarias de HRT al cabo de 5 años
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*No se hizo diferenciación entre accidente cerebrovascular isquémico y accidente cerebrovascular hemorrágico.

Se han notificado otras reacciones adversas en asociación con tratamiento con estrógenos/progestágenos:

- neoplasias malignas y benignas estrógenos-dependientes, por ejemplo cáncer endometrial,
- enfermedades de la vesícula biliar,
- trastornos de la piel y subcutáneos: cloasma, eritema multiforme, púrpura vascular,
- posible demencia por encima de los 65 años (ver sección 4.4),
- ictericia colestática,
- colelitiasis,
- sequedad ocular,
- cambios en la composición de la película lacrimal,
- infarto de miocardioictus,
- diarrea.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Los estudios de toxicidad aguda no indican un riesgo de reacciones adversas en caso de ingesta inadvertida de una dosis múltiple de la dosis terapéutica diaria.

Es poco probable la sobredosis con la aplicación transdérmica. En algunas mujeres puede producirse náuseas, vómitos y sangrado por privación. No existe un antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Estrógenos naturales y semisintéticos, monofármacos.
Código ATC: G03C A03

Mecanismo de acción

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 ósea tras la menopausia u ovariectomía.

Efectos farmacodinámicos

Prevención de la osteoporosis

La deficiencia de estrógenos en la menopausia se asocia a un incremento del recambio óseo y la disminución de la masa ósea. El efecto de los estrógenos sobre la densidad mineral ósea es dependiente de la dosis. La protección parece ser efectiva mientras que se continúe con el tratamiento. Tras la interrupción de la THS, la masa ósea se pierde en una proporción similar a la de las mujeres no tratadas.

Eficacia clínica y seguridad

La evidencia del ensayo WHI y de los metaanálisis muestra que el uso actual de THS, sola o en combinación con un progestágeno, dado a mujeres predominantemente sanas, reduce el riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y otras osteoporóticas. La THS también puede prevenir fracturas en mujeres con baja densidad ósea y/o osteoporosis establecida, pero la evidencia es limitada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de 17β -estradiol en su forma micronizada, se lleva a cabo una absorción rápida en el tracto gastrointestinal. Esto conlleva un metabolismo de primer paso amplio en el hígado y otros órganos.

Distribución

Tras la administración oral de dosis de 2 mg de estradiol micronizado, se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas de 46 ± 45 pg/ml a las $8,2\pm 7,3$ h. La vida media del 17β -estradiol es de alrededor de 12-14 horas. Este circula unido a SHBG (37 %) y albúmina (61 %), mientras que solo un 1-2% está sin unir.

Biotransformación

El metabolismo del 17β -estradiol tiene lugar principalmente en el hígado e intestino pero también en órganos diana. Se forman metabolitos menos activos o inactivos, incluyendo estrona, catecoloestrógenos y varios sulfatos de estrógenos y glucurónidos.

Eliminación

Los estrógenos se excretan por la bilis, donde se hidrolizan y reabsorben (circulación enterohepática), y se excretan principalmente en la orina en una forma biológicamente inactiva.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda de los estrógenos es baja. Debido a las marcadas diferencias entre las especies animales y entre los animales y los seres humanos, los resultados no clínicos tienen un valor predictivo limitado para la aplicación de estrógenos en los seres humanos.

La administración continua a largo plazo de estrógenos naturales y sintéticos en ciertas especies animales aumenta la frecuencia de carcinomas mamarios, útero, cuello uterino, vagina, testículos, hígado, tumores linfoides y de hipófisis.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Almidón de maíz
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

Hidróxido de aluminio
Hipromelosa
Indigotina (E-132)
Lactosa monohidrato
Macrogol 4000
Dióxido de titanio (E-171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/polivinilcloruro con 28, 3x28, 30, 60, 90, o 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2020