

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oestraclin 0,6 mg/g gel.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel transparente incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

La experiencia en mujeres mayores de 65 años es limitada.

4.2 Posología y forma de administración

- La terapia hormonal sustitutiva (THS) debe continuarse sólo mientras los beneficios superen los riesgos para la paciente.
- Para el tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz, durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible.

Posología

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

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

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

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

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

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

Efecto excesivo:

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

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

Efectos insuficientes:

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

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

Se recomienda de manera especial, asociar un progestágeno o progesterona micronizada por vía oral durante los 12 a 14 días últimos de utilización de Oestraclin 0,6 mg/g.

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

El efecto protector de los progestágenos sobre el cáncer de endometrio no se ha estudiado a dosis superiores de 1,25 mg diarios de estrógeno (una dosis estándar de Oestraclin 0,6 mg/g corresponde a 2,5 g de gel, cantidad que contiene 1,5 mg de estradiol de los cuales se absorbe el 10% de la cantidad aplicada o sea 150 µ g de estradiol).

Forma de administración

Extender el gel sobre una zona cutánea amplia.

Zonas de correcta aplicación:

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

Zonas en donde no debe aplicarse:

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

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

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

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

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

4.3 Contraindicaciones

- *Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.;*
- Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo;
- Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (p.ej. cáncer de endometrio);

- Hemorragia vaginal no diagnosticada;
 - Hiperplasia de endometrio no tratada;
 - Tromboembolismo venoso (TEV) idiopático o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar);
 - Alteración trombofílica conocida;
 - Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p.ej. angina, infarto de miocardio);
 - Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas;
- Porfiria.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Antes de iniciar o reinstaurar el tratamiento hormonal de sustitución (THS) debe realizarse una historia clínica completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis) debetener en cuenta la historia clínica y las contraindicaciones y advertencias de uso de la THS.

Se recomiendan exámenes médicos regulares durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de las condiciones de cada mujer. Debe orientarse a las mujeres acerca de cuales son los cambios que detecten en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera. Las exploraciones, incluyendo mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

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

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

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

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

Las condiciones que seguidamente se enumeran pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con este medicamento:

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

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

- Otosclerosis
- Prurito

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

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

Cáncer de endometrio

El riesgo de hiperplasia y de cáncer de endometrio se incrementa en mujeres que reciben estrógenos solos durante periodos prolongados. La adición de un progestágeno durante al menos 12 días por ciclo en mujeres no hysterectomizada, reduce de manera importante este riesgo, (ver sección 4.8).

Durante los primeros meses de tratamiento suelen producirse hemorragias y sangrados irregulares. Si estas hemorragias aparecen después de algún tiempo de haber iniciado el tratamiento o persisten una vez que el tratamiento se ha interrumpido, deberá investigarse la etiología de la hemorragia, realizando incluso una biopsia endometrial para excluir malignidad endometrial.

La estimulación estrogénica 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 añadirse un progestágeno, especialmente si se conoce que existe una endometriosis residual.

Cáncer de mama

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

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

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

Tromboembolismo venoso

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

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

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

Las pacientes con antecedentes de TEV o estados trombofílicos conocidos tienen más riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. Con el fin de descartar una posible predisposición trombofílica se deberá estudiar la existencia de antecedentes personales o familiares de tromboembolismo o aborto espontáneo recurrentes. En estas pacientes el uso de THS ha de considerarse contraindicado hasta que se haya realizado una evaluación a fondo de los factores trombofílicos o se haya iniciado el tratamiento anticoagulante. Las mujeres que ya estén siendo tratadas con anticoagulantes requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y los riesgos de la THS antes de comenzar el tratamiento.

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

El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Las mujeres deben ser advertidas de que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej. tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad cardiovascular

No deberá utilizarse la THS para prevenir enfermedades cardiovasculares.

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

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

Para otros productos de THS no existen hasta el momento ensayos controlados randomizados que evalúen el riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovascular o de accidente vascular cerebral asociado a THS. Por lo tanto, no existen datos para avalar la conclusión que la frecuencia de acontecimientos cardiovasculares o de accidentes vasculares cerebrales pueda ser diferente con este medicamento.

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).

Otras condiciones

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

Las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente deberán ser estrechamente vigiladas durante el tratamiento sustitutivo con estrógenos u hormonas, dado que se han descrito raramente casos de elevaciones importantes de triglicéridos plasmáticos, que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis con el tratamiento oral con estrógeno en pacientes con esta alteración.

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

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

Los estrógenos aumentan la unión de globulina tiroidea (TBG), dando lugar a niveles aumentados de hormona tiroidea circulante, como refleja la PBI (yodo ligado a proteína), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La recaptación de T3 está disminuida, lo que refleja el aumento de TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Las concentraciones séricas de otras proteínas de unión pueden también verse modificadas, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG), la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), lo que dará lugar a una elevación de los niveles de corticosteroides y esteroides séricos respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina o ceruloplasmina, pueden verse también incrementadas.

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias que se conoce que inducen los enzimas metabolizadores de fármacos, específicamente los enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p. ej. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina), meprobamato, fenilbutazona y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Se deberá tener precaución si la mujer está tomando inhibidores de la proteasa (p.ej. ritonavir y nelfinavir), que son inhibidores potentes de los enzimas del citocromo P450, pero por el contrario, muestran propiedades inductoras cuando se utilizan de forma concomitante con hormonas esteroides.

Preparaciones a base de plantas medicinales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) también pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Oestraclin 0,6 mg/g no debe utilizarse durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con este medicamento, éste debe interrumpirse inmediatamente. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha en los que se refería una exposición fetal inadvertida a estrógenos no mostraron efectos teratogénos o fetotóxicos.

Lactancia

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

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

Tabla de frecuencia de reacciones adversas

Organo-sistema	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a <1/100)	Rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Trastornos del sistema nervioso		Aumento o disminución de la libido Irritabilidad Cambios de humor Migraña		Depresión Vértigo Exacerbación de una epilepsia
Trastornos vasculares			Hipertensión	Exacerbación de varices
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Meteorismo	Hinchazón abdominal Calambres abdominales	Litiasis biliar Ictericia colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Acné Prurito	Urticaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Sangrado intercurrente Manchados Sequedad vaginal Exacerbación de la secreción de la zona cervical.	Dismenorrea Hiperplasia endometrial Tumores benignos de mama Cáncer de mama*	Aumento de tamaño de fibromas uterinos Galactorrea

		Mastodinia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cefaleas Irritación ocular por lentillas de contacto	Retención hidrosódica Edema Pérdida o ganancia de peso Vértigos Astenia Calambres en los miembros inferiores	

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

Los trastornos tromboembólicos venosos, es decir trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar son más frecuentes entre las usuarias de THS que entre las no usuarias.

Para mayor información ver las secciones 4.3 y 4.4.

*Cáncer de mama

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

Para los productos que sólo contienen estrógenos, la estimación del riesgo relativo (RR) procedente del reanálisis de los datos de 51 estudios epidemiológicos (en los cuales más del 80 % del uso de la THS fue con productos que contienen únicamente estrógenos) fue de 1.35 (IC 95 %: 1.21-1.49), estimación similar a la obtenida en el estudio epidemiológico Million Women Study (MWS): 1.30 (IC 95%: 1.21-1.40).

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

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

Los datos procedentes del ensayo WHI proporcionan un riesgo de cáncer de mama de 1.24 (IC 95%: 1.01-1.54) después de 5/6 años de uso de THS combinada de estrógenos y progestágenos (estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona) en comparación con el grupo de mujeres que recibió placebo.

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

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

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

- Usuarías de productos de THS con estrógenos y progestágenos en combinación:
 - Entre 5 y 7 (mejor estimación 6) tras 5 años de uso
 - Entre 18 y 20 (mejor estimación 19) tras 10 años de uso

En el ensayo WHI se ha estimado que, después de 5/6 años de seguimiento de mujeres de edad comprendida entre 50 y 79 años expuestas a la THS combinada de estrógenos y progestágenos (estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona), 8 casos adicionales de cáncer de mama invasivo por 10.000 mujeres-año se deberían al tratamiento. Con los datos del ensayo se ha estimado lo siguiente: Por cada 1000 mujeres tratadas con placebo, en 5 años se diagnosticarían aproximadamente 16 casos de cáncer de mama invasivo.

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

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

Cáncer de endometrio

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

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 en tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43, IC 95%, 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 2000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2000 mujeres en un periodo de 5 años. Se han descrito otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento de estrógeno solo o combinado estrógeno/progestágeno:

- neoplasias estrógeno-dependientes benignas o malignas, p.ej. cáncer de endometrio
- tromboembolismo venoso, p.ej. trombosis venosa profunda en piernas o pelvis y embolismo pulmonar, exacerbación de venas varicosas, hipertensión (ver secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo)
- infarto de miocardio
- accidente vascular cerebral
- alteraciones subcutáneas y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular, dermatitis de contacto, alteraciones de la pigmentación, prurito generalizado y exantema
- alteración de la vesícula biliar
- probable demencia (ver apartado 4.4.)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

- Tensión dolorosa de los senos
 - Hinchazón abdomino pelviana
- Ansiedad. Nerviosismo. Agresividad

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Estradiol

El principio activo, 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.

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

Información sobre los resultados de los ensayos clínicos

- Alivio de los síntomas derivados del déficit de estrógenos:

El alivio de los síntomas de la menopausia aparece durante las primeras semanas de tratamiento.

- Prevención de osteoporosis:

El déficit de estrógenos durante la menopausia se asocia con un aumento del intercambio óseo y una disminución de masa ósea. El efecto de los estrógenos sobre la densidad mineral ósea es dosis-dependiente. La protección parece que es efectiva durante el tiempo que dura el tratamiento. Después de suspender el tratamiento con THS la pérdida de masa ósea se produce a un ritmo similar al de mujeres que no han sido tratadas.

La evidencia procedente del estudio WHI y meta-análisis de ensayos clínicos muestra que el uso actual de la THS, sola o en combinación con progestágeno (administrada predominantemente a mujeres sanas) reduce el riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y de otras fracturas osteoporóticas. La THS también puede prevenir fracturas en mujeres con densidad mineral ósea baja y /o osteoporosis establecida, pero la evidencia para avalar esto es limitada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

Almacenaje transitorio a nivel de la capa córnea epidérmica.

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

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

secundarios metabólicos inherentes a la estrogénoterapia por vía oral, asegurando por otra parte una estrogénización general.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Nos pone en evidencia:

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

El no atacar a la piel, en el lugar de administración.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carbómeros
Trolamina
Etanol al 96%
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de Registro AEMPS: 59.577

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

Fecha de la primera autorización: Marzo 1993

Fecha de la última renovación: Septiembre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2016