

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Meriestra 1 mg comprimidos recubiertos  
Meriestra 2 mg comprimidos recubiertos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

.

#### 2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido de Meriestra 1 mg contiene: 1 mg de valerato de estradiol.  
Cada comprimido de Meriestra 2 mg contiene: 2 mg de valerato de estradiol

##### 2.2.1 Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de Meriestra 1 mg contiene 51,3 mg de lactosa monohidrato  
Cada comprimido de Meriestra 2 mg contiene 50,1 mg de lactosa monohidrato  
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de 1 mg  
Comprimido recubierto con película azul-grisáceo con la marca de impresión “OC” en una cara y “GC” en la cara contraria.

Comprimidos de 2 mg  
Comprimido recubierto con película azul con la marca de impresión “OD” en una cara y “CG” en la cara contraria.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Terapia hormonal sustitutiva para el tratamiento de los síntomas menopáusicos en mujeres histerectomizadas.  
La experiencia en mujeres mayores de 65 años es limitada.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Vía oral

##### 4.2.1 Posología

#### Adultos y pacientes de edad avanzada

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible.

Las mujeres menopáusicas que no están ya siendo tratadas con estrógenos, pueden empezar el tratamiento con Meriestra en cualquier momento.

Si ya están siendo tratadas con estrógeno, preferiblemente deberán completar el ciclo de tratamiento antes de empezar a tomar Meriestra.

La dosis será de 1 ó 2 mg. La posología se ajustará en función de la gravedad de los síntomas o de la respuesta clínica.

Meriestra debe ser administrado de forma continua en pacientes histerectomizadas.

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz. No se recomienda añadir un progestágeno en mujeres histerectomizadas, a no ser que exista un diagnóstico previo de endometriosis.

En caso de olvido en la toma de un comprimido, deberá tomarse durante las 12 horas siguientes de cuando se toma normalmente; de lo contrario, el comprimido deberá desecharse y tomar el siguiente comprimido al día siguiente.

### Poblaciones especiales

*Insuficiencia hepática y/o renal.*

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática y renal. Todos los medicamentos con estrógenos están contraindicados en el caso de insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

*Población pediátrica*

Meriestra no debe administrarse a niños.

## **4.3 Contraindicaciones**

Meriestra no debe ser utilizado en mujeres que estén en alguna de estas situaciones:

- Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo;
- Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (p.ej. cáncer de endometrio);
- Hemorragia vaginal no diagnosticada;
- Hiperplasia de endometrio no tratada;
- Tromboembolismo venoso actual o previo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar);
- Trastornos trombofílicos conocidos (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S o de antitrombina, ver sección 4.4);
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p.ej. angina, infarto de miocardio);
- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas;
- Porfiria

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Precauciones antes de iniciar la terapia con Meriestra

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS sólo debe iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe realizarse, al menos anualmente, una

valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

La evidencia de 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.

#### 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 en función de las condiciones de cada mujer. Debe orientarse a las mujeres acerca de cuáles son los cambios que detecten en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera (ver “cáncer de mama” más adelante). Las exploraciones, incluyendo imágenes mediante técnicas adecuadas, p. ej. mamografías, 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.

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

#### Condiciones que necesitan supervisión

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

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
- 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)
- -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.

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 función tiroidea debería ser monitorizada regularmente en pacientes que requieran terapia hormonal sustitutiva tiroidea y que están tomando estrógenos para asegurar que los niveles de hormona tiroidea permanecen dentro de un rango aceptable.

### Motivos para suspender 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 el apartado 4.3 Contraindicaciones.

### 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 histerectomizadas, reduce de manera importante este riesgo, (ver apartado 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 histerectomizadas debido a una endometriosis, debe considerarse la adición de un progestágeno, especialmente si se conoce que existe una endometriosis residual.

### Cáncer de mama

La evidencia global sugiere un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que combinan estrógenos+progestágenos y posiblemente también THS de estrógenos solos, que es dependiente de la duración de la THS.

#### *Terapia con combinaciones de estrógenos-progestágenos*

El ensayo clínico controlado con placebo y randomizado, el Women's Health Initiative (WHI) y estudios epidemiológicos son consistentes y revelan un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que están tomando combinaciones de estrógeno-progestágeno como THS que resulta aparente después de unos 3 años (ver sección 4.8).

#### *Terapia con estrógenos solos*

En el ensayo WHI no se observó un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que tomaban sólo estrógenos como THS. En estudios observacionales se ha notificado en su mayoría un pequeño aumento en el riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado que es sustancialmente más bajo que el observado en pacientes que usan la combinación de estrógeno+progestágeno (ver sección 4.8).

El incremento de riesgo comienza a ser aparente en los primeros años de uso retornando a los valores basales a lo largo de aproximadamente 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.

Se advertirá a las mujeres que deben informar a su médico o enfermera sobre cambios en sus mamas. Se deben llevar a cabo mamografías según la práctica clínica habitual y adaptadas a las necesidades clínicas de cada mujer.

### **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).

### **Enfermedades cardiovasculares**

No deberá utilizarse la THS para prevenir enfermedades cardiovasculares.

Los ensayos clínicos WHI y HERS (*Heart and Oestrogen/Progestin Replacement Study*) evaluaron el riesgo de eventos cardiovasculares con productos THS utilizados en esos estudios.

Los ensayos WHI se realizaron con un combinado oral de estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) durante un seguimiento medio de 5,2 años, o con EEC orales durante un seguimiento medio de 6,8 años. En el ensayo WHI con THS combinada oral continua, el exceso de riesgo absoluto de enfermedad coronaria fue de 7 casos adicionales por cada 10.000 personas y año (37 contra 30) en mujeres tratadas con THS, y el riesgo relativo fue de 1,29. En el ensayo WHI de THS con estrógenos solos, el uso de EEC no afectó a la incidencia de enfermedad coronaria en mujeres postmenopáusicas.

Además, los estudios WHI mostraron un aumento de incidencia de accidente cerebrovascular. El exceso de riesgo absoluto en el ensayo con un combinado de EEC y AMP en mujeres tratadas con THS fue de 8 casos adicionales por cada 10.000 personas y año (29 contra 21) y el riesgo relativo fue de 1,41. El exceso absoluto de riesgo en el ensayo con EEC orales en mujeres tratados con THS fue de 12 casos adicionales por cada 10.000 personas y año (44 contra 32) y el riesgo relativo fue de 1,39.

El estudio HERS, un ensayo clínico controlado que utilizó EEC y AMP para la prevención secundaria en mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardíaca documentada, mostró un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares en los primeros cinco años de uso sin beneficio cardiovascular posterior.

Para otros productos de THS orales de estrógenos solos o combinado de estrógenos-progestágenos no hay hasta la fecha ensayos clínicos randomizados que evalúen el riesgo de morbilidad, mortalidad cardiovascular o accidente cerebrovascular. Por lo tanto no hay datos que confirmen que la frecuencia de eventos cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares es diferente con Meriestra.

### **Tromboembolismo venoso**

La THS se asocia de 1,3 hasta 3 veces el riesgo 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 que posteriormente (ver apartado 4.8).

Los ensayos randomizados y controlados (WHI con estrógenos solos, WHI de THS combinada y HERS) y estudios epidemiológicos han confirmado un incremento del riesgo de dos a tres veces en pacientes tratadas comparado con pacientes no tratadas.

El estudio combinado continuo WHI mostró una incidencia aumentada de embolismo pulmonar. El riesgo absoluto fue de 8 casos adicionales por cada 10.000 personas y año en mujeres tratadas con THS (16 contra 8) y el riesgo relativo fue de 2,13.

El aumento en el riesgo se encontró en pacientes actualmente tratadas y no en pacientes tratadas previamente. El riesgo resultó ser superior en los primeros cinco años de utilización comparado con los últimos años.

Para pacientes no tratados, se estima que el número de casos de TEV que ocurrirán durante un periodo de 5 años es de 3 por cada 1.000 mujeres de edad entre 50 y 59 años y de 8 por cada 1.000 mujeres de edad entre 60 y 69 años. Se estima que en mujeres sanas, que utilizan THS durante 5 años, el número de casos adicionales de TEV será entre 2 y 6 por cada 1.000 mujeres entre 50 y 59 años y entre 5 y 15, en mujeres de edad entre 60 y 69 años.

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

Entre los factores de riesgo de TEV caben mencionar el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad 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.

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

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 “severo” p. ej. deficiencias de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos).

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 coronaria arterial (ECA)**

Los datos de ensayos clínicos controlados randomizados no muestran protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin ECA existente tratadas con tratamiento combinado estrógenos+progestágenos o 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 hysterectomizadas que están en tratamiento con estrógenos solos.

### **Accidente vascular cerebral sistémico**

Las terapias combinadas estrógenos+progestágenos y estrógenos solos están asociadas a un riesgo de hasta 1,5 veces mayor de accidente vascular cerebral 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).

### **Demencia**

En el ensayo clínico randomizado, controlado con placebo del WHI, (ensayo de memoria WHIMS) se reportó un aumento del doble en el riesgo de desarrollar una posible demencia, en mujeres mayores de 65 años de edad (media de edad 71 años) tratadas con EEC oral y AMP durante un periodo medio de 4 años. El exceso absoluto de riesgo de posible demencia fue de 23 casos adicionales por cada 10.000 personas y año (45 contra 22) en mujeres tratadas con EEC y AMP y el riesgo relativo fue de 2,05.

En el ensayo clínico randomizado, controlado con placebo, del WHI (ensayo WHIMS), el riesgo absoluto de probable demencia después de un seguimiento medio de 5,2 años fue de 12 casos adicionales por cada 10.000 personas y año (37 contra 25) en mujeres tratadas con EEC (el riesgo relativo fue de 1.49), y no alcanzó significación estadística ( $p=0.18$ ) comparado con placebo.

Ambos estudios fueron realizados en mujeres de edades comprendidas entre 65 y 79 años, por lo que no se conoce si estos resultados afectarían a mujeres jóvenes postmenopáusicas.

Para terapia con estrógenos solos y combinada estrógeno-progestágeno, no se han realizado ensayos clínicos evaluando el riesgo de probable demencia asociado a THS. Por lo tanto, no hay datos que confirmen que la frecuencia de probable demencia es diferente con Meriestra.

### **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.

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.

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.

#### 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**

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 esteroideas.

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 anticólvulsivos (p. ej. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina), meprobamato, fenilbutazona y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

El estradiol se metaboliza fundamentalmente por el citocromo CYP3A4. La administración concomitante de inhibidores del CYP3A4 tales como ketoconazol, eritromicina o ritonavir pueden incrementar la exposición a estradiol en un 50 %.

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.

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

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Meriestra está indicado sólo en mujeres histerectomizadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3).



#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito efectos adversos sobre la capacidad de conducir o manejar maquinaria.

#### 4.8 Reacciones adversas

La tabla 1 representa las reacciones adversas recogidas de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización. Las reacciones adversas se clasifican según el sistema MedDRA y la frecuencia no es conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1 Reacciones adversas**

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de mama
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Depresión, estado de ánimo deprimido, libido aumentada
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, vértigo, dolor de cabeza
Trastornos cardíacos	Trastorno cardíaco, palpitaciones
Trastornos vasculares	Embolismo, tromboflebitis, hipertensión, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, náuseas
Trastornos hepatobiliares	Colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, erupción cutánea, prurito generalizado, alopecia.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Tensión y dolor en las mamas, descarga de mucus vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema
Exploraciones complementarias	Disminución de la tolerancia a la glucosa, aumento de peso

Se han descrito otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento de estrógeno/progestágeno:

- Neoplasias benignas y malignas dependientes de estrógenos, por ejemplo cáncer endometrial
- Embolismo venoso, por ejemplo trombosis venosa pélvica o de la pierna profunda y embolismo pulmonar
- Accidente cerebrovascular
- Infarto de miocardio
- Hiperplasia endometrial
- Ictericia colestática
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Colelitiasis
- Leiomioma uterino
- Demencia
- Prueba alterada de la función hepática
- Diarrea
- Migraña
- Dolor en las extremidades
- Sensibilidad mamaria

- Cloasma
- Sequedad de ojos
- Cambios en la composición de la película lagrimal

### 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 usan tratamiento combinado con estrógenos+progestágenos.
- Cualquier aumento del riesgo en las usuarias de la terapia con estrógenos solos es sustancialmente más bajo que el observado en las usuarias de la terapia combinada estrógenos-progestágenos.
- El nivel de riesgo depende de la duración del uso de la terapia (ver sección 4.4),
- Se presentan a continuación los resultados del ensayo más grande (ensayo WHI), randomizado y controlado con placebo y del estudio epidemiológico más amplio (MWS).

### **Million Women study (MWS) - Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de tratamiento**

Rango de edad (años)	Casos adicionales por 1000 no usuarias de THS durante un periodo de 5 años*	Proporción de riesgo & 95%CI#	Casos adicionales por 1000 usuarias de THS durante un periodo de 5 años (95%CI)
<b>THS solo con estrógenos</b>			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
<b>Combinación de estrógenos-progestágenos</b>			
50 - 65	9 -12	1,7	6 (5 - 7)
#Proporción de riesgo general. La proporción de riesgo no es constante pero se incrementa con el aumento de la duración del tratamiento Nota: Como la incidencia de base de cáncer de mama varía según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama cambiará proporcionalmente.			

\* Partiendo de valores basales de proporciones de incidencia en países desarrollados.

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

Rango de edad (años)	Incidencia por 1000 mujeres del grupo placebo al cabo de 5 años	Proporción de riesgo & 95%CI	Casos adicionales por 1000 usuarias de THS durante un periodo de 5 años (95%CI)
<b>CEE estrógenos solos</b>			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
<b>CEE+MPA estrógenos &amp; progestágenos‡</b>			
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 1000 mujeres con útero que no usen 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 1000 mujeres en grupo placebo al cabo de 5 años	Proporción de riesgo y 95%CI	Casos adicionales por 1000 usuarias de THS
<b>Terapia oral sólo con estrógenos*</b>			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
<b>Terapia combinada oral estrógenos-progestágenos</b>			
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 vascular cerebral 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 vascular cerebral isquémico. El riesgo de accidente vascular cerebral 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 vascular cerebral 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 1000 mujeres en el grupo placebo al cabo de 5 años	Proporción de riesgo y 95%CI	Casos adicionales por 1000 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 vascular cerebral isquémico y accidente vascular cerebral hemorrágico.

## **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. 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**

No se han comunicado síntomas de intoxicación por sobredosificación. No existen antídotos específicos para la sobredosificación y si se requiere algún tratamiento debería ser sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Estrógenos. Código ATC: G03C A03

El valerato de estradiol se utiliza en estados de deficiencia estrogénica.

El principio activo, 17 $\beta$ -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.

Meriestra es un medicamento conocido. No se dispone de estudios clínicos recientes.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### **5.2.1 Absorción**

El valerato de estradiol, como la mayoría de los estrógenos naturales se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal. Cuando se administra por vía oral a dosis de 1-2 mg, los niveles máximos de estradiol en plasma se observan 3 - 6 horas después de la ingesta. El estradiol presenta circulación enterohepática.

#### **5.2.2 Distribución**

En la circulación sistémica, el estradiol se encuentra unido un 52% a albúmina plasmática y un 45-46% a la globulina fijadora de hormona sexual. Sólo un 2% se encuentra libre y biológicamente activo.

#### **5.2.3 Metabolismo o Biotransformación**

El estradiol sufre un efecto de primer paso hepático. Se metaboliza rápidamente en el hígado a estrona y posteriormente a estriol, epiestriol y estrógenos de catecol, los cuales se conjugan en forma de sulfatos y glucuronidos. Las isoformas CYP1A2 y CYP3A4 del citocromo P450 catalizan la hidroxilación del estradiol a estriol y éste se glucuroniza por UGT1A1 y UGT2B7 en humanos. Los metabolitos del estradiol están sujetos a circulación enterohepática. Se han identificado otros metabolitos (por ejemplo, 2-metoxi, 2-hidroxi-3-metoxi y 4-metoxi estradiol).

#### 5.2.4 Eliminación

La semivida de eliminación del estradiol es aproximadamente de 1 hora. Las concentraciones sistémicas de estradiol vuelven al nivel basal (es decir concentraciones antes del tratamiento) tras 24 horas (intervalo 6-48 horas) de la última dosis. Se excreta por orina en forma de ésteres sulfato y glucurónido, y en forma de estradiol inalterado en una proporción pequeña.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos basándose en estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas.

#### **Genotoxicidad**

Los estrógenos esteroideos pueden dañar los cromosomas y el ADN en mamíferos.

#### **Carcinogenicidad**

Los estudios de carcinogenicidad, no indican que exista un riesgo particular en relación con el uso en humanos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el valerato de estradiol puede promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

#### **Toxicidad sobre la reproducción**

Los estudios de toxicidad sobre la reproducción con valerato de estradiol en primates no ofrecieron indicios de un potencial teratogénico. No obstante, la exposición a largo plazo a valerato de estradiol en combinación con progestina o caproato de hidroxiprogesterona produjo la muerte de embriones en monos.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

**Meriestra 1 mg:** Lactosa monohidrato, almidón de maíz, laca FD&C azul nº 2 (E 132), povidona (grado 30), talco (esterilizado, blanco), estearato de magnesio, hipromelosa (E 464), propilenglicol, Opaspray azul M-1-6516 (E171, E464 y E132). , agua purificada.

**Meriestra 2 mg:** Lactosa monohidrato, almidón de maíz, laca FD&C azul nº 2 (E 132), povidona (grado 30), talco (esterilizado, blanco), estearato de magnesio, hipromelosa (E 464), propilenglicol, Opaspray azul M-1-6517 (E171, E464 y E132), agua purificada.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar en el envase original.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de lámina de aluminio/UPVC (20 µm/250 µm), en cajas de cartón.

Cada blíster contiene 28 comprimidos.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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**

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona.

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Meriestra 1 mg comprimidos recubiertos: 60.206  
Meriestra 2 mg comprimidos recubiertos: 60.207

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

Octubre 1998/Noviembre 2011

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2016

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