

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ESTALIS SEQUIDOT parche transdérmico

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Fase I

Cada parche contiene estradiol hemidrato equivalente a 0,78 mg de estradiol en un parche de 5 cm², con una liberación nominal de 50 microgramos de estradiol cada 24 horas.

Fase II

Cada parche contiene estradiol hemidrato equivalente a 0,51 mg de estradiol hemidrato y 4,80 mg de acetato de noretisterona en un parche de 16 cm², con una liberación de 50 microgramos de estradiol y 250 microgramos de acetato de noretisterona cada 24 horas.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico

Fase I

Parches rectangulares translúcidos con bordes redondeados, con un soporte polimérico en un lado y una capa adhesiva, que libera el principio activo, en el otro. Están envasados individualmente en sobres termosellados.

Fase II

Parches redondos translúcidos con un soporte polimérico en un lado y una capa adhesiva, que libera los principios activos, en el otro. Están envasados individualmente en sobres termosellados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Terapia hormonal sustitutiva (THS) en mujeres postmenopáusicas con síntomas de déficit estrogénico.
- Prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con un riesgo elevado de futuras fracturas, que no toleran o en las que están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de osteoporosis. (ver también sección 4.4)

El tratamiento está destinado para mujeres en las que han transcurrido al menos 6 meses desde su última menstruación.

La experiencia de tratamiento con mujeres de más de 65 años es limitada.

4.2. Posología y forma de administración

Estalis Sequidot es una terapia continua secuencial de uso transdérmico. Un ciclo de tratamiento con Estalis Sequidot consiste en la administración de 4 parches transdérmicos de Estalis Sequidot Fase I seguido de la administración de 4 parches transdérmicos de Estalis Sequidot Fase II. El tratamiento se inicia con el parche de Fase I. El ciclo terapéutico siguiente se debe empezar inmediatamente después de haber retirado el último parche de Fase II.

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos, deberá utilizarse la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible (ver también sección 4.4).

Inicio del tratamiento

El tratamiento puede ser iniciado en cualquier momento en la mayoría de mujeres que no estén utilizando actualmente ningún otro tratamiento de estrógeno/progestágeno.

Las mujeres que estén usando un tratamiento continuo combinado de estrógeno/progestágeno pueden cambiar a Estalis Sequidot directamente.

Si están siendo tratadas de forma cíclica o secuencial con estrógeno/progestágeno, deben completar el ciclo de tratamiento antes de iniciar la terapia con Estalis Sequidot Fase I. El momento más adecuado para iniciar el tratamiento con Estalis Sequidot Fase I es el primer día de la hemorragia.

Instrucciones generales

El parche transdérmico Fase I se aplica en el abdomen cada 3-4 días durante los primeros 14 días del ciclo menstrual de 28 días. A continuación se aplica el parche transdérmico Fase II, también en el abdomen, durante los 14 días restantes del ciclo de 28 días, cambiándolo cada 3-4 días.

Debe advertirse a las pacientes que en la mayoría de los casos aparece regularmente el sangrado menstrual.

Administración

Los parches transdérmicos deben aplicarse en el abdomen. Nunca deben colocarse en los senos o en zonas cercanas.

Debe colocarse con cuidado y situarlo en una zona del abdomen limpia y seca, que no esté irritada ni escoriada. La zona de la piel no debe estar grasienta, es decir, el parche no debe utilizarse con ninguna crema hidratante, loción o aceite. Debe evitarse su colocación en la cintura porque la ropa ajustada puede despegar el parche.

Los lugares de aplicación deben cambiar con un intervalo de al menos una semana entre dos aplicaciones en un lugar determinado.

Una vez abierto el sobre, quitar una mitad de la cubierta protectora, sin tocar la parte adhesiva del parche con los dedos. Colocar inmediatamente el parche transdérmico en la piel. Quitar la otra mitad de la cubierta protectora y fijar firmemente el parche a la piel con la palma de la mano durante, al menos 10 segundos, asegurando un buen contacto especialmente en los bordes.

Deberá advertirse a los pacientes que presten especial atención para que el parche no se despegue a la hora de bañarse o de realizar otras actividades. También se les debe informar que si el parche se despegue (después de actividad física intensa, sudoración excesiva o fricción por el uso de ropa ajustada), puede

volverse a colocar el mismo parche en otra zona. Posteriormente deberán reanudar el tratamiento de la forma habitual, cambiando el parche los días inicialmente planeados.

Se deberá informar a los pacientes que una vez colocado el parche no puede ser expuesto a la luz solar durante largos períodos de tiempo.

Si una paciente ha olvidado la aplicación de un parche, debe aplicarse un nuevo parche tan pronto como sea posible. El parche siguiente deberá aplicarse según la pauta de tratamiento original. La interrupción del tratamiento puede aumentar la posibilidad de recurrencia de síntomas y de sangrados irregulares y manchados.

Si una vez despegado el parche queda algún rastro del adhesivo puede ser retirado utilizando una crema o loción grasa.

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 (TEV) actual o previo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar);
- Trastornos trombofílicos conocidos (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver sección 4.4);
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p.ej. angina, infarto de miocardio);
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas;
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, tal como dipropilenglicol (que puede causar irritaciones de la piel);
- 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. 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 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 las mismas puede ser más favorable que en mujeres de mayor edad.

Examen médico y seguimiento

Antes de iniciar o reinstaurar la THS debe realizarse la historia clínica personal y familiar completa. La exploración física (incluyendo pechos y pelvis) debe hacerse teniendo en cuenta la historia clínica y la sección 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Durante el tratamiento se recomiendan chequeos regulares cuya naturaleza y frecuencia estará en función de cada mujer. Las mujeres deben ser advertidas de cuáles son los cambios en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” más adelante). Distintas exploraciones complementarias,

incluyendo técnicas apropiadas de diagnóstico por imagen, p.ej. mamografía, deben llevarse a cabo de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, modificadas según las necesidades individuales.

Condiciones que necesitan supervisión

La paciente debería ser estrechamente supervisada si se presenta en ese momento alguna de las situaciones descritas a continuación o si han ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo. Se tendrá en cuenta que las situaciones siguientes pueden reaparecer o agravarse durante el tratamiento con Estalis Sequidot, en particular:

- Leiomioma (fibroides uterinos) o endometriosis;
- Factores de riesgo de procesos tromboembólicos (ver a continuación);
- Factores de riesgo de 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 desarrollo vascular;
- Colelitiasis;
- Migraña o dolor de cabeza (severo);
- Lupus eritematoso sistémico (LES);
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerosis;

Razones para abandonar inmediatamente el tratamiento

El tratamiento deberá ser interrumpido cuando se descubra una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro en la función hepática;
- Aumento significativo de la tensión arterial;
- Aparición de cefaleas de tipo migrañoso;
- Embarazo.

Hiperplasia y carcinoma de endometrio

En mujeres con un útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio aumenta cuando se administran estrógenos solos durante periodos prolongados. El aumento notificado del riesgo de cáncer de endometrio entre las pacientes tratadas únicamente con estrógenos es de 2 a 12 veces mayor en comparación con las no usuarias, dependiendo de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógeno (ver sección 4.8). Una vez interrumpido el tratamiento, el riesgo puede permanecer elevado durante por lo menos 10 años.

La adición de progestágenos de forma cíclica durante un mínimo de 12 días por ciclo de un mes/28 días, o de terapia continua combinada con en mujeres no histerectomizadas, previene el incremento de riesgo asociado a la THS con estrógenos solos. Durante los primeros meses de tratamiento suelen producirse hemorragias irregulares y manchados. Si aparecen después de un período de tratamiento o persisten una vez que el tratamiento ha sido interrumpido, la etiología de la hemorragia tendrá que ser investigada, incluso puede ser necesario realizar una biopsia de endometrio para excluir posibles tumores endometriales.

Cáncer de mama

La evidencia global sugiere un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman THS con combinación de estrógeno-progestágeno y, posiblemente también, con estrógenos solos, que depende de la duración de la THS.

Terapia combinada estrógeno-progestágeno

El ensayo clínico randomizado controlado con placebo, el Women's Health Initiative (WHI) y estudios epidemiológicos, son consistentes al encontrar un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que están tomando estrógenos y progestágenos en combinación como THS, que se hace evidente después de alrededor de 3 años (ver sección 4.8).

Monoterapia estrogénica

El ensayo WHI mostró que no hay incremento alguno en el riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas usando THS de estrógenos solos. Estudios observacionales han descrito, en su mayoría, un pequeño aumento del riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado que es sustancialmente menor al riesgo encontrado en pacientes tratadas con combinaciones 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 afectar negativamente la detección radiológica del cáncer de mama.

Tromboembolismo venoso

- La THS se asocia a un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS que posteriormente (ver sección 4.8).
- Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (índice de masa corporal > 30 Kg/m²), embarazo/postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No hay consenso acerca del posible papel de las varices en TEV.
- Las mujeres con estados trombofílicos conocidos tienen más riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. La THS está, por lo tanto, contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3).
- Las mujeres que ya estén siendo tratadas con anticoagulantes de forma crónica requieren una valoración cuidadosa del beneficio-riesgo con el uso de THS.
- Como en todas las pacientes en el postoperatorio, se deben considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV después de la cirugía. En caso de inmovilización prolongada después de una intervención quirúrgica programada, se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con

THS de 4 a 6 semanas antes de la operación. El tratamiento no debe reinstaurarse hasta que la mujer tenga movilidad completa.

- En mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se puede ofrecer un cribado después de haber informado detalladamente de sus limitaciones (sólo una parte de los defectos trombofílicos se identifican mediante el cribado). Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en familiares o si el defecto es 'grave' (p.ej. deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C, o una combinación de trastornos), la THS está contraindicada.
- Se interrumpirá el tratamiento si se desarrolla TEV durante el mismo. Deberá advertirse a las mujeres de que se pongan en contacto inmediatamente con su médico cuando observen la aparición de un potencial síntoma tromboembólico (p. ej. tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad arterial coronaria (EAC)

Los ensayos clínicos controlados randomizados no han mostrado evidencias de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin enfermedad arterial coronaria que recibieron THS combinada estrógeno-progestágeno o THS de estrógenos solos.

Terapia combinada estrógeno-progestágeno

El riesgo relativo de enfermedad coronaria durante el tratamiento con THS combinada estrógeno-progestágeno aumenta ligeramente. Como el riesgo absoluto basal de enfermedad coronaria depende en gran medida de la edad, el número de casos adicionales de enfermedad coronaria debido al tratamiento con estrógeno-progestágeno es muy bajo en mujeres sanas próximas a la menopausia, pero se incrementará a edades más avanzadas.

Monoterapia estrogénica

Resultados de ensayos clínicos aleatorizados controlados no mostraron un incremento del riesgo de enfermedad coronaria en mujeres histerectomizadas en terapia con estrógenos solos.

Accidente isquémico cerebrovascular

La terapia combinada estrógeno-progestágeno y la monoterapia estrogénica se asocian a un riesgo de hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no varía con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres con THS aumentará con la edad (ver sección 4.8).

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).

Hipotiroidismo

Los pacientes que requieren terapia hormonal sustitutiva tiroidea deberían acudir regularmente a monitorizar su función tiroidea durante la THS para garantizar que los niveles de hormona tiroidea permanecen dentro de un rango aceptable.

Reacciones anafilácticas/anafilactoides graves

En el periodo post-comercialización se han notificado casos de reacciones anafilácticas/anafilactoides, que aparecieron en cualquier momento del tratamiento con estradiol y que requirieron atención médica de emergencia.

Angioedema

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

Otras condiciones

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos y, por lo tanto, debe vigilarse estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca.

Las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente deberán ser estrechamente controladas durante el tratamiento sustitutivo con estrógenos u hormonas, dado que se han descrito casos raros de elevaciones importantes de triglicéridos plasmáticos, dando lugar a pancreatitis con el uso de terapia oral con estrógeno en mujeres con esta alteración.

- 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 en resina está disminuida, lo que refleja el aumento de TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Las concentraciones plasmáticas de otras proteínas de unión pueden encontrarse elevadas, 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 corticoesteroides circulantes y esteroides sexuales respectivamente. Las concentraciones de hormona activa libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-I-antitripsina o ceruloplasmina, pueden verse también incrementadas.
- El uso de THS no mejora la función cognitiva. Existen algunas evidencias de aumento de riesgo de probable demencia en mujeres que inician el tratamiento combinado continuo o la THS de estrógenos solos después de los 65 años.

La sensibilización por contacto se sabe que ocurre con todas las aplicaciones tópicas. Aunque es extremadamente raro, las mujeres que desarrollen sensibilización por contacto a alguno de los componentes del parche deberían ser advertidas de que podrían padecer una reacción de hipersensibilidad grave con la exposición continuada al agente causante.

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, fenitoína, carbamazepina), y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir y nelfinavir, aunque conocidos como inhibidores potentes, por lo contrario, muestran propiedades inductoras cuando se utilizan de forma concomitante 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.

Estradiol se metaboliza predominantemente a través de CYP3A4, de manera que la administración concomitante de inhibidores de CYP3A4 como ketoconazol o eritromicina puede resultar en un incremento en la exposición de estradiol.

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

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

La terapia estrogénica puede influir en algunos resultados de laboratorio como, por ejemplo, tests de tolerancia a la glucosa o de función tiroidea.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Estalis Sequidot no está indicado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Estalis Sequidot, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

Los datos sobre un número limitado de mujeres embarazadas expuestas al tratamiento, indican que no hay efectos adversos del acetato de noretisterona sobre el feto. A dosis más altas de lo habitual, usadas en anticonceptivos orales y formulaciones THS, se ha observado masculinización de los fetos hembra.

Los resultados de la mayoría de estudios epidemiológicos hasta la fecha muestran que no hay exposición fetal a las combinaciones de estrógenos y progestágenos, lo que indica que no existe efecto teratogénico o fetotóxico.

Lactancia

Estalis Sequidot no está indicado durante el periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conoce ningún efecto sobre la capacidad para conducir vehículos o manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Puede esperarse que aproximadamente un tercio de las mujeres tratadas con Estalis Sequidot experimenten reacciones adversas. Los acontecimientos adversos más frecuentemente comunicados son tensión y dolor en los pechos (31%), reacciones en el lugar de aplicación (20%, principalmente eritema leve), dismenorrea (19%), sangrado irregular (16%) y cefalea (10%).

Se han observado los siguientes efectos adversos:

Tabla 1:

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se encuentran en orden de gravedad decreciente. muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación sistema órgano clase (nivel MedDRA SOC)	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco Frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad	Urticaria, reacción anafiláctica	Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Disminución de la tolerancia a los carbohidratos	
Trastornos psiquiátricos		Depresión, nerviosismo, alteración del estado de ánimo		Trastorno de la libido	-	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	insomnio	Migraña, vértigo	Parestesia	Corea	
Trastornos vasculares			Presión arterial aumentada	Embolismo venoso		Venas varicosas
Trastornos oculares					Intolerancia a las lentes de contacto	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal	Vómitos			
Trastornos hepatobiliares				Trastorno de la vesícula biliar, colelitiasis	Ictericia colestásica	

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones en el lugar de aplicación †, eritema	Acné, erupción, prurito, sequedad de piel	Decoloración de la piel	Alopecia	Necrosis de la piel, hirsutismo	Dermatitis de contacto
Trastornos musculoesqueléticos		Dolor de espalda		Miastenia		Dolor en las extremidades
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Tensión y dolor en los pechos, dismenorrea, desorden menstrual	Aumento del tamaño de los pechos, menorragia, flujo vaginal, sangrados vaginales irregulares, espasmos uterinos, infección vaginal, hiperplasia endometrial		Leiomioma uterino, quistes en las trompas de falopio, pólipos cervicales		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor, , astenia, edema periférico, aumento de peso			,	
Exploraciones complementarias			Transaminasas aumentadas			

(*) Descrito en experiencia post-comercialización.

(†) Las reacciones en el lugar de la aplicación incluyen sangrado localizado, morados, ardor, incomodidad, sequedad, eczema, edema, eritema, inflamación, irritación, dolor, pápulas, parestesia, picor, prurito, erupción, decoloración de la piel, pigmentación cutánea, hinchazón, urticaria y vesículas.

Riesgo de cáncer de mama

- En mujeres que toman terapia combinada con estrógeno-progestágeno durante más de 5 años se ha notificado un riesgo de ser diagnosticado un cáncer de mama hasta dos veces mayor.
- Cualquier aumento del riesgo en usuarias de terapia con estrógenos solos es sustancialmente menor que el observado en pacientes tratadas con combinaciones de estrógeno-progestágeno.
- El nivel de riesgo depende de la duración del tratamiento (ver sección 4.4),
- Se presentan los resultados del mayor ensayo controlado con placebo randomizado (estudio WHI) y del mayor estudio epidemiológico (MWS).

Million Woman Study – Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de tratamiento

<u>Rango de Edad</u>	<u>Casos adicionales por cada 1000 mujeres nunca usuarias</u>	<u>Razón de riesgo#</u>	<u>Casos adicionales por cada 1000 mujeres usuarias con</u>
----------------------	---	-------------------------	---

(años)	con THS a lo largo de un periodo de 5 años*		THS a lo largo de 5 años (IC95%)
		THS de estrógenos solos	
50 - 65	9 - 12	1.2	1-2 (0 – 3)
		Combinación estrógeno-progestágeno	
50 - 65	9 - 12	1.7	6 (5 – 7)

#Razón de riesgo global. La razón de riesgo no es constante, pero incrementará con el aumento del uso de THS
 Nota: Debido a que la incidencia de cáncer de mama difiere entre los países de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.

*Tomado de índices de incidencia basal en países desarrollados.

Estudios US WHI – Riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de tratamiento

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el grupo de placebo a lo largo de 5 años	Razón de riesgo y 95% IC	Casos adicionales por cada 1000 mujeres usuarias de THS a lo largo de 5 años (95%IC)
		CEE sólo estrógenos	
50 - 79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*
		CEE+MPA estrógeno & progestágeno‡	
50 - 79	174	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)

‡Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían sido tratadas con THS con anterioridad al estudio, no hubo un aumento evidente en el riesgo durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años el riesgo era mayor que para las mujeres no tratadas.

*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 aproximadamente de 5 por cada 1.000 mujeres con útero no tratadas con THS.

En mujeres con útero, el uso de THS de estrógenos solos no está recomendado porque incrementa el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4).

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

La adición de un progestágeno a una terapia de estrógenos solos durante por lo menos 12 días por ciclo puede prevenir este incremento del riesgo. En el ensayo Million Woman, el uso de THS combinada (secuencial o continua) durante 5 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 de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente superior de aparición de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

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

THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2000 mujeres en un periodo de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS se asocia a un aumento del riesgo relativo de TEV, es decir trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, de 1,3 a 3 veces mayor.. La aparición de uno de estos eventos es más probable en el primer año del uso de terapia hormonal (ver sección 4.4). Se presentan a continuación los resultados de los estudios WHI:

Estudios WHI – Riesgo adicional de TEV a lo largo de 5 años de tratamiento

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo a lo largo de 5 años	Razón de riesgo y 95% IC	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
Estrógenos solos orales*			
50 - 59	7	1.2 (0.6 - 2.4)	1 (-3 - 10)
Combinación estrógeno-progestágeno vía oral			
50 - 59	4	2.3 (1.2 - 4.3)	5 (1 - 13)

*Estudio en mujeres sin útero.

Riesgo de enfermedad arterial coronaria

- El riesgo de enfermedad arterial coronaria es ligeramente mayor en usuarias de TSH combinada estrógeno-progestágeno de edad superior a los 60 años (ver sección 4.4).

Riesgo de accidente isquémico cerebrovascular

- El uso de terapias con estrógenos solos o terapia combinada estrógeno–progestágeno está asociado a un aumento hasta 1,5 veces mayor de riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante el uso de THS.
- Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del tratamiento, pero como el riesgo basal es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres tratadas con THS se verá incrementado con la edad, ver sección 4.4.

Estudios WHI combinados – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* a lo largo de 5 años de tratamiento

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1,000 mujeres en el grupo placebo a lo largo de 5 años	Razón de riesgo y 95% IC	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS a lo largo de 5 años
50 – 59	8	1.3 (1.1 - 1.6)	3 (1 - 5)

* No se diferenció entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

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

- enfermedad de la vesícula biliar;
- trastornos de la piel y subcutáneas: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular;
- probable demencia por encima de los 65 años de edad (ver sección 4.4);
- Ojos secos;
- Cambios en la composición de la película lagrimal.

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 en www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Debido a la vía de administración, no es probable la sobredosis con estradiol o noretisterona pero si apareciesen signos de sobredosis el parche debe ser retirado. Los principales efectos de la sobredosis con estrógenos orales son tensión mamaria, náuseas, vómitos y/o metrorragia. La sobredosis con progestágenos puede conducir a humor depresivo, fatiga, acné e hirsutismo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, preparaciones secuenciales, noretisterona y estrógeno. Código ATC: G03FB05.

La sustancia activa, hemidrato de estradiol, un 17 β -estradiol sintético, es química y biológicamente idéntica al estradiol endógeno humano. Se utiliza para sustituir la deficiencia de estrógenos y aliviar los síntomas en mujeres menopáusicas.

Los estrógenos previenen la pérdida de masa ósea tras la menopausia u ovariectomía.

Como los estrógenos promueven el crecimiento del endometrio, el tratamiento con estrógenos solos aumenta el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio. La adición de acetato de noretisterona, un progestágeno, reduce el riesgo inducido por los estrógenos de hiperplasia de endometrio en mujeres no hysterectomizadas.

Información del ensayo clínico

- Alivio de los síntomas derivados de déficit de estrógenos y patrones de sangrado

El alivio de los síntomas de la menopausia aparece tras las primeras semanas de tratamiento. Tras 11 ciclos de tratamiento con Estalis Sequidot, se observó sangrado por privación regular en un 64% de las pacientes. Apareció sangrado irregular y/o manchado en un 28% y amenorrea en un 8%.

- Prevención de la osteoporosis

La deficiencia de estrógenos durante la menopausia está asociada a un incremento de la renovación ósea y a una 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 durante el tiempo que se administre 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 a partir del ensayo WHI y de ensayos meta-analizados muestran que el uso actual de THS, sola o en combinación con un progestágeno- administrada a predominantemente mujeres sanas- reduce el riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y otras fracturas osteoporóticas. La THS también puede prevenir fracturas en mujeres con densidad ósea baja y/o osteoporosis establecida, pero la evidencia al respecto es limitada.

Después de dos años de tratamiento con Estalis Sequidot el incremento de la densidad mineral ósea (DMO) en la columna vertebral lumbar fue del $5,53\% \pm 0,63\%$ (media \pm DE). El porcentaje de mujeres que mantuvieron o ganaron DMO en la zona lumbar durante el tratamiento fue del 95,0%. Estalis Sequidot también presentó un efecto en la DMO de cadera. El incremento después de dos años fue del $3,07\% \pm 0,64\%$ (media \pm DE) en el cuello femoral y del $3,12\% \pm 0,46\%$ (media \pm DE) en la cadera completa.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Al administrar el estradiol vía transdérmica se evita el efecto de primer paso observado cuando el estradiol se administra por vía oral.

Estradiol: El parche transdérmico Estalis Sequidot aporta los mismos niveles séricos de estradiol y del ratio estrona/estradiol que los niveles observados en mujeres premenopáusicas (estradiol >40 pg/ml) en la primera mitad de la fase folicular. Esto se mantiene durante todo el período de aplicación de 84 a 96 horas.

Tras la administración repetida de los parches Estalis Sequi Fase I (50/0 microgramos/día), que son equivalentes a los parches Estalis Sequidot Fase I, en los niveles estacionarios se obtuvo una concentración sérica máxima de estradiol (C_{max}) de 71 pg/ml y una concentración media plasmática de estradiol (C_{avg}) de 51 pg/ml. Al final de los períodos de aplicación la concentración media de estradiol sérico fue de 41 pg/ml.

Tras la aplicación repetida de los parches Estalis Sequidot Fase II (50/250 microgramos/día) en los niveles estacionarios se obtuvo una concentración sérica máxima de estradiol (C_{max}) de 71 pg/ml y una concentración media plasmática de estradiol (C_{avg}) de 52 pg/ml. Al final de los períodos de aplicación la concentración media de estradiol sérico fue de 46 pg/ml.

Acetato de noretisterona: Tras la aplicación repetida del Estalis Sequidot en los niveles estacionarios se obtuvo una concentración plasmática máxima de noretisterona (C_{max}) de 1060 pg/ml y una concentración media sérica de noretisterona (C_{avg}) de 832 pg/ml. Al final del período de aplicación, la concentración media de noretisterona sérica fue de 681 pg/ml.

Metabolismo y excreción

Estradiol

El estradiol tiene una semivida de eliminación corta de aproximadamente 2 a 3 horas y por ello se observa una rápida caída de los niveles séricos cuando el parche transdérmico se quita ya que las concentraciones séricas vuelven a los niveles observados en mujeres posmenopáusicas no tratadas (<20 pg/ml) en un período de tiempo de 4 a 8 horas.

Noretisterona

La semivida plasmática de eliminación de noretisterona de 6 a 8 horas, después de quitar el parche las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente y en 48 h son <50 pg/ml.

Las mínimas fluctuaciones de las concentraciones séricas de estradiol y noretisterona demuestran la liberación uniforme durante el intervalo de aplicación.

Después de repetidas aplicaciones no hay acumulación ni de estradiol ni de noretisterona.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los perfiles de toxicidad del estradiol y de la noretisterona están muy bien establecidos. La administración continuada a largo plazo de estrógenos naturales y sintéticos en determinadas especies animales aumenta la frecuencia de carcinomas de mama, útero, cérvix, vagina, testículos e hígado. La administración continuada

a largo plazo de noretisterona en ciertas especies animales aumenta la frecuencia de tumores de la hipófisis y ovario en hembras y de hígado y mama en machos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fase I

Matriz adhesiva:

adhesivo acrílico y de silicona

alcohol oleico

dipropilenglicol

povidona (E1201)

Capa de soporte:

Copolímero de etileno/vinilacetato y copolímero laminado de cloruro de vinilideno/acrilato de metilo

Cubierta protectora:

película de poliéster recubierta de fluoropolímero

Fase II

Matriz adhesiva:

adhesivo acrílico y de silicona

ácido oleico

dipropilenglicol

povidona (E1201)

Capa de soporte:

película laminada de poliéster

Cubierta protectora:

película de poliéster cubierta de fluoropolímero

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

2 años: 18 meses en nevera (2 - 8 °C) más 6 meses por debajo de 25 °C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Almacenar y transportar refrigerado (2 y 8 °C). No congelar.

Una vez dispensado al paciente, Estalis Sequidot puede conservarse hasta a 25 °C por un período máximo de 6 meses. Cada parche debe utilizarse inmediatamente después de abrir el parche.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los parches transdérmicos se presentan acondicionados en sobres individuales de papel/polietileno termosellados.

Los parches se presentan en cajas de 8 parches (4 parches Fase I y 4 parches Fase II).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los parches transdérmicos deben ser plegados por la mitad con la superficie adhesiva hacia dentro, desechados de forma segura y fuera del alcance y la vista de los niños. Cualquier parche transdérmico usado o sin usar se debe eliminar de acuerdo con la normativa legal local o devuelto a la farmacia, preferentemente en el envase original.

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

69.746

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

Fecha de la primera autorización: 22.04.2008

Fecha de la última renovación: 31.03.2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2019