

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Estradiol Besins 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene hemihidrato de estradiol equivalente a 2 mg de estradiol.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película de 2 mg contiene 58,07 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Azul, recubierto con película, redondo, biconvexo y marcado con “E2” en un lado. Diámetro 6 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Terapia hormonal sustitutiva (THS) para los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas.
- Prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de sufrir fracturas en el futuro, que son intolerantes o tienen contraindicados otros medicamentos autorizados para la prevención de la osteoporosis.

Estradiol está especialmente indicado en mujeres que han sido histerectomizadas y por lo tanto no requieren terapia combinada de estrógenos/progestágenos. En mujeres con útero intacto, este medicamento se debe combinar con un progestágeno adecuado.

La experiencia en el tratamiento de mujeres mayores de 65 años es limitada.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Este es un medicamento que contiene solamente estrógenos para la terapia hormonal sustitutiva.

Los comprimidos se administran por vía oral, un comprimido al día sin interrupción. Para iniciar y continuar el tratamiento de los síntomas de la menopausia, se debe utilizar la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible (ver también sección 4.4).

Si la tolerancia no es satisfactoria, puede estar indicado el cambio a una dosis más baja de estradiol. Una dosis diaria de 1-2 mg de estradiol generalmente previene la pérdida mineral ósea, por lo que no se suelen utilizar dosis mayores para la prevención a largo plazo de la osteoporosis.

Mujeres con útero

En mujeres con útero que presentan amenorrea y que cambien desde una THS secuencial, el tratamiento se puede iniciar en el día 5 del sangrado y únicamente en combinación con un progestágeno durante al menos 12-14 días cada mes o ciclo de 28 días. Si el cambio se realiza desde una THS combinada continua, este medicamento/estradiol, administrado junto con un progestágeno, se puede iniciar cualquier día que resulte conveniente. El tipo y la dosis de progestágeno debe proporcionar una inhibición suficiente de la proliferación endometrial inducida por estrógenos (ver también sección 4.4).

Mujeres sin útero

Salvo que exista un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda añadir un progestágeno en mujeres histerectomizadas. En el caso de las mujeres sin útero, el tratamiento con estradiol se puede iniciar cualquier día que resulte conveniente.

Si la paciente ha olvidado tomar un comprimido, deberá tomarlo lo antes posible dentro de las 12 horas siguientes. Si han transcurrido más de 12 horas se debe desechar el comprimido. Olvidar la toma de un comprimido puede aumentar la probabilidad de sangrado intermenstrual y manchado.

Forma de administración

Vía oral.

4.3 Contraindicaciones

- Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo
- Tumores malignos dependientes de estrógenos, antecedentes personales o sospecha de los mismos (p.ej., cáncer de endometrio)
- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Tromboembolismo venoso o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Alteración trombofílica conocida (p. ej., deficiencia de proteína C, de proteína S o de antitrombina [ver sección 4.4])
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej., angina o infarto de miocardio)
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática, mientras los valores de la función hepática no vuelvan a la normalidad.
- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Porfiria

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, la THS sólo debe iniciar si los síntomas afectan negativamente la calidad de vida. En todos los casos, se debe realizar una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios, al menos anualmente, y la THS sólo se debe mantener mientras los beneficios superen los riesgos.

Como la experiencia en el tratamiento de mujeres con menopausia prematura (debido a una insuficiencia ovárica o cirugía) es limitada, la evidencia sobre los riesgos asociados con la THS en el tratamiento de la menopausia prematura también es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres más jóvenes, el balance beneficio-riesgo para ellas puede ser más favorable que para mujeres de más edad.

Exploración médica/seguimiento

Antes de iniciar o reinstaurar la THS, se debe obtener una historia clínica personal y familiar completa. El examen físico (incluido el pélvico y el mamario) se debe guiar por esto y por las contraindicaciones y advertencias de uso. Durante el tratamiento se recomiendan controles periódicos con una frecuencia y naturaleza adaptada a cada mujer. Se debe informar a las mujeres qué cambios en sus mamas deben

comunicar a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” a continuación). Las exploraciones, incluyendo las técnicas de diagnóstico por imagen apropiadas como la mamografía, se deben realizar de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas y modificarse según las necesidades clínicas de cada mujer.

Trastornos que requieren supervisión

Si aparece alguna de las siguientes situaciones, ha ocurrido previamente o se ha agravado durante el embarazo o un tratamiento hormonal previo, debe vigilarse estrechamente a la paciente. Se debe tener en cuenta que estas afecciones pueden reaparecer o agravarse durante el tratamiento con estradiol, en particular:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis
- Factores de riesgo de trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
- Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, como cáncer de mama en familiares de primer grado
- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (por ejemplo, adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver más abajo)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis.

Motivos para la suspensión inmediata del tratamiento:

El tratamiento se debe suspender en caso de detectarse una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Aparición por primera vez de cefalea tipo migraña
- Embarazo

Hiperplasia y carcinoma endometrial

En mujeres con útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial aumenta cuando se administran estrógenos solos durante períodos prolongados. El aumento notificado de riesgo de cáncer de endometrio entre las usuarias de estrógeno solo varía de 2 a 12 veces más en comparación con las no usuarias, dependiendo de la duración del tratamiento y la dosis de estrógeno (ver sección 4.8). Después de suspender el tratamiento, el riesgo puede permanecer elevado durante al menos 10 años.

La adición de un progestágeno durante un mínimo de 12 días por ciclo en mujeres no hysterectomizadas previene el riesgo excesivo asociado con la THS con estrógenos solos.

Durante los primeros meses de tratamiento en mujeres con útero intacto se pueden producir sangrados y manchados intermenstruales. Si aparece sangrado o manchado intermenstrual después de algún tiempo de tratamiento, o continúa después de haber suspendido el tratamiento, se debe investigar el motivo, pudiendo incluir una biopsia endometrial para excluir una neoplasia endometrial maligna.

La estimulación estrogénica sin oposición puede conducir a una transformación premaligna o maligna en los focos residuales de endometriosis. Por lo tanto, se debe considerar la adición de progestágenos a la terapia sustitutiva estrogénica en mujeres que se han sometido a una hysterectomía debida a una endometriosis, si se sabe que padecen endometriosis residual.

Cáncer de mama

En conjunto los datos muestran un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman una THS combinada con estrógenos y progestágenos, o una THS con estrógenos solos, que depende de la duración de la THS.

El estudio de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI, por sus siglas en inglés) no mostró un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que usaban THS con estrógenos solos. Los estudios observacionales han informado principalmente un pequeño aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama, sustancialmente menor que el encontrado en usuarias de combinaciones de estrógenos y progestágenos (ver sección 4.8).

Los resultados de un metaanálisis a gran escala mostraron que después de suspender el tratamiento, el riesgo excesivo disminuirá con el tiempo, y el tiempo necesario para volver a los valores iniciales depende de la duración del uso previo de la THS. Cuando se haya tomado la THS durante más de 5 años, el riesgo puede persistir durante 10 años o más.

La THS, especialmente el tratamiento combinado de estrógenos y progestágenos, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede afectar negativamente a la detección radiológica del cáncer de mama.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. La evidencia epidemiológica de un metaanálisis de gran tamaño sugiere un riesgo ligeramente mayor en mujeres que toman THS solo con estrógenos o combinada con estrógenos y progestágenos, que se hace evidente dentro de los 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de suspender el tratamiento. Algunos estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso a largo plazo de la THS combinada puede asociarse con un riesgo similar o ligeramente menor (ver sección 4.8).

Tromboembolismo venoso

La THS se asocia con 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 este tipo de evento es más probable en el primer año de THS que posteriormente (ver sección 4.8).

Las pacientes con estados trombofílicos conocidos tienen un mayor riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3).

Los factores de riesgo generalmente reconocidos para la TEV incluyen el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso sobre el posible papel de las varices en la TEV.

Como en todas las pacientes postoperatorias, se deben considerar medidas profilácticas para prevenir la TEV después de una cirugía. Si se requiere una inmovilización prolongada después de una cirugía electiva, se recomienda suspender temporalmente la THS entre 4 y 6 semanas antes. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recobrado completamente la movilidad.

En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a edad temprana, se puede ofrecer un cribado después de haber informado detalladamente de sus limitaciones (solo una parte de los defectos trombofílicos se detectan mediante cribado). Si se identifica un defecto trombofílico que se asocia con trombosis en familiares o si el defecto es "grave" (por ejemplo, deficiencias de antitrombina, de proteína S, de proteína C o una combinación de defectos), la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya reciben un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa del balance beneficio-riesgo del uso de la THS.

Si se desarrolla TEV después de iniciar el tratamiento, se debe suspender el medicamento. Se debe indicar a las pacientes que contacten inmediatamente con su médico si sienten algún posible síntoma de tromboembolismo (por ejemplo, hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad de las arterias coronarias (EAC)

No existe evidencia proveniente de ensayos controlados aleatorizados sobre la protección contra el infarto de miocardio en mujeres, con o sin enfermedad coronaria existente, que recibieron THS combinada con estrógenos y progestágenos o solo con estrógenos.

Los datos controlados aleatorizados no mostraron un aumento del riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas que usaban terapia con estrógenos solos.

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia combinada de estrógenos y progestágenos y la terapia solo con estrógenos se asocian con un aumento de hasta 1,5 veces en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de ictus depende en gran medida de la edad, el riesgo global de ictus en mujeres que usan la THS aumenta con la edad (ver sección 4.8).

Otras trastornos

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, por lo que las pacientes con disfunción cardíaca o renal deben ser vigiladas estrechamente.

Las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente deben ser estrechamente vigiladas durante la terapia sustitutiva con estrógenos u hormonas, ya que se han reportado casos raros de elevaciones importantes de triglicéridos plasmáticos que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis con el tratamiento con estrógenos en pacientes con esta afección.

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

Los estrógenos aumentan la globulina transportadora de tiroxina (TBG), lo que conduce a un aumento de la hormona tiroidea total circulante, medida mediante el yodo unido a proteínas (PBI), los niveles de T4 (por columna o por radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (por radioinmunoensayo). La captación de T3 en resina está disminuida, reflejando el aumento de TBG. Las concentraciones de T4 y T3 libres no se alteran. Las concentraciones séricas de otras proteínas transportadoras pueden estar elevadas, como la globulina transportadora de corticoides (CBG) y la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que lleva a un aumento de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas no varían. Pueden aumentar otras proteínas plasmáticas (sustrato angiotensinógeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

El uso de THS no mejora la función cognitiva. Existe cierta evidencia de un aumento del riesgo de demencia probable en mujeres que comienzan a utilizar THS combinada continua o solo con estrógenos después de los 65 años.

Elevaciones ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratadas por infecciones del virus de la hepatitis C (VHC) con el régimen combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, se observó que las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en

mujeres que usaban medicamentos que contienen etinilestradiol, como los AHC.

Además, también en pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que usaban medicamentos con etinilestradiol, como los AHC. Las mujeres que usan medicamentos que contienen estrógenos distintos de etinilestradiol, como estradiol, tuvieron una tasa de elevación de ALT similar a la de aquellas que no recibieron ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de mujeres que toman estos otros estrógenos, se recomienda precaución en la coadministración con el régimen de combinación de medicamentos ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir y también el régimen glecaprevir/pibrentasvir. Ver sección 4.5

Excipientes

Estradiol Besins contiene lactosa.

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo de los estrógenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias que se sabe que inducen las enzimas metabolizadoras de fármacos, específicamente las enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p. e., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y antiinfecciosos (p. e., rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir y nelfinavir, aunque son conocidos como inhibidores potentes, muestran en cambio propiedades inductoras cuando se usan concomitantemente con hormonas esteroideas. Las preparaciones a base de plantas medicinales que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos.

Clínicamente, un aumento del metabolismo de los estrógenos puede provocar una disminución del efecto y cambios en el perfil del sangrado uterino.

Efecto de la THS con estrógenos sobre otros medicamentos

Se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos reducen significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina cuando se administran conjuntamente, debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de las convulsiones. Aunque no se ha estudiado la posible interacción entre la terapia hormonal sustitutiva y lamotrigina, se espera que exista una interacción similar, lo que puede conducir a una reducción en el control de las convulsiones entre las mujeres que toman ambos medicamentos juntos.

Interacciones farmacodinámicas

Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en mujeres que usaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los AHC. Las mujeres que usaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, tuvieron una tasa de elevación de ALT similar a las que no recibieron ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de mujeres que usan estos otros estrógenos, se recomienda precaución en la administración conjunta con la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir, y también con la pauta con glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Este medicamento no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante la medicación con estradiol, el tratamiento se debe suspender inmediatamente. Los resultados de la mayoría de los

estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha relacionados con la exposición fetal accidental a los estrógenos no indican efectos teratogénicos o fetotóxicos.

Lactancia

Estradiol no está indicado durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Estradiol no tiene ningún efecto conocido sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Experiencia clínica:

En los ensayos clínicos, menos del 10 % de las pacientes experimentaron reacciones adversas al medicamento. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son dolor o sensibilidad en las mamas, dolor abdominal, edema y dolor de cabeza. Las reacciones adversas que se enumeran a continuación pueden ocurrir durante el tratamiento con Estradiol Besins.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100; < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1 000; < 1/100	Raras ≥ 1/10 000; < 1/1 000
Trastornos psiquiátricos		Depresión		
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza		
Trastornos oculares			Visión anormal	
Trastornos vasculares			Embolismo venoso	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal o náuseas	Dispepsia, vómitos, flatulencias o distensión abdominal.	
Trastornos hepato biliares			Colelitiasis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción o urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Calambres en las piernas		
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		Sensibilidad, agrandamiento o dolor en las mamas		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema		
Investigaciones		Aumento de peso		

Experiencia de post-comercialización

Además de las reacciones adversas mencionadas anteriormente, se notificaron espontáneamente las que se presentan a continuación y, según un criterio general, se consideran posiblemente relacionadas con el tratamiento con estradiol. La tasa de notificación de estas reacciones adversas espontáneas es muy rara (< 1/10 000, desconocido [no puede estimarse a partir de los datos disponibles]). La experiencia de post-comercialización está sujeta a subregistros, especialmente en lo que se refiere a reacciones adversas triviales y bien conocidas a los medicamentos. Las frecuencias presentadas se deben interpretar desde esta perspectiva:

- Trastorno del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad generalizada (p. ej., reacción/shock anafiláctico)
- Trastorno del sistema nervioso: Empeoramiento de la migraña, accidente cerebrovascular, mareos, depresión.
- Trastorno gastrointestinal: Diarrea
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia
- Trastornos del sistema reproductor y de los senos: Sangrado vaginal irregular*
- Investigaciones: Aumento de la presión arterial

Se han notificado las siguientes reacciones adversas asociadas con otros tratamientos con estrógenos:

- Infarto de miocardio, enfermedad cardíaca congestiva
- Tromboembolismo venoso, es decir, trombosis venosa profunda de las piernas o de la pelvis y embolia pulmonar.
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular, prurito.
- Candidiasis vaginal
- Neoplasias benignas y malignas dependientes de estrógenos, por ejemplo, cáncer de endometrio (ver sección 4.4), hiperplasia endometrial o aumento del tamaño de los fibromas uterinos*
- Insomnio
- Epilepsia
- Trastorno de la libido NOS (no especificado de otra manera)
- Empeoramiento del asma
- Probable demencia (ver sección 4.4).

* En mujeres no histerectomizadas

Riesgo de cáncer de mama

El aumento del riesgo en mujeres que reciban tratamiento con solo estrógenos solamente es menor que el observado en mujeres en tratamiento con combinaciones de estrógenos y progestágenos.

El nivel de riesgo depende de la duración del uso (ver sección 4.4).

Se presentan las estimaciones del riesgo absoluto basadas en los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y del mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos.

El mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos

Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de uso en mujeres con IMC de 27 (kg/m²)

Edad al inicio de la THS (años)	Incidencia por cada 1 000 mujeres que nunca hayan utilizado THS durante un período	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1 000 mujeres que utilizan THS a lo largo de 5 años de uso

	de 5 años (50-54 años)*		
THS con estrógenos únicamente			
50	13,3	1,2	2,7
Estrógenos-progestágenos combinados			
50	13,3	1,6	8,0
* Tomado de las tasas de incidencia basales en Inglaterra en 2015, en mujeres con IMC de 27 kg/m ² .			
Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama varía según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.			

Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 10 años de uso en mujeres con IMC de 27 (kg/m²)

Edad al inicio de la THS (años)	Incidencia por cada 1 000 mujeres que nunca hayan utilizado THS durante un período de 10 años (50-59 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1 000 mujeres que utilizan THS a lo largo de 10 años de uso
THS con estrógenos únicamente			
50	26,6	1,3	7,1
Estrógenos-progestágenos combinados			
50	26,6	1,8	20,8
* Tomado de las tasas de incidencia basales en Inglaterra en 2015, en mujeres con IMC de 27 kg/m ² .			
Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama varía según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.			

Estudios de la WHI en EE. UU.: riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1 000 mujeres en el grupo placebo durante 5 años	Razón de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por cada 1 000 mujeres que utilizan THS durante 5 años (IC del 95 %)
CEE solo con estrógenos			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA estrógenos-progestágenos**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
* Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostró un aumento del riesgo de cáncer de mama.			
** Cuando el análisis se limitó a mujeres que no habían utilizado THS antes del estudio, no hubo un aumento aparente del riesgo durante los primeros 5 años de tratamiento. Después de 5 años, el riesgo era mayor que en las no usuarias.			

Riesgo de cáncer de endometrio

Mujeres posmenopáusicas con útero

El riesgo de cáncer de endometrio es de aproximadamente 5 de cada 1 000 mujeres con útero que no utilizan THS.

En mujeres con útero, no se recomienda el uso de THS solo con estrógenos, porque aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4).

Según la duración del uso de la terapia sólo con estrógenos y de la dosis de estrógenos, el aumento del riesgo de cáncer de endometrio en los estudios epidemiológicos varió entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados de cada 1 000 mujeres con edades comprendidas entre 50 y 65 años.

Añadir un progestágeno a la terapia de estrógenos, durante un mínimo de 12 días por ciclo, puede prevenir este aumento del riesgo. En el Million Women Study, el uso de THS combinada (secuencial o continua) durante 5 años no aumentó el riesgo de cáncer de endometrio (RR de 1,0 [0,8-1,2]).

Riesgo de cáncer de ovario

El uso de THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos y progestágenos se ha asociado con un aumento leve del riesgo de diagnóstico de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos indicó un mayor riesgo de cáncer de ovario en mujeres en tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca la han utilizado (RR 1,43, IC del 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 cada 2 000 usuarias.

En mujeres de 50 a 54 años que no toman 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 riesgo relativo entre 1,3 y 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La ocurrencia de un evento de este tipo es más probable durante el primer año de uso de la THS (ver sección 4.4). A continuación se presentan los resultados de los estudios WHI.

Estudios WHI: riesgo adicional de TEV en 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1 000 mujeres en el grupo placebo durante 5 años	Razón de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por cada 1 000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95 %)
Solo estrógenos orales*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Estrógenos y progestágenos combinados orales			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Estudio en mujeres sin útero

Riesgo de enfermedad de la arterias coronarias

El riesgo de enfermedad coronaria arterial aumenta ligeramente en usuarias de THS combinada de estrógenos y progestágenos mayores de 60 años (ver sección 4.4).

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso de terapia con estrógenos solos y con la combinación de estrógenos y progestágenos se asocia con un riesgo relativo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante el uso de la THS.

Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del uso, pero el riesgo basal depende en gran medida de la edad. El riesgo general de accidente cerebrovascular en mujeres que usan THS aumenta con la edad (ver sección 4.4).

Estudios WHI combinados: riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* durante 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1 000 mujeres en el grupo placebo durante 5 años	Razón de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por cada 1 000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95 %)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

La sobredosis se puede manifestar con náuseas y vómitos. El tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Estrógenos naturales y semisintéticos, monoterapia. Código ATC: G03CA03

El principio activo, 17 β -estradiol sintético, es química y biológicamente idéntico al estradiol humano endógeno. Es un sustituto para la pérdida de producción de estrógeno en las mujeres menopáusicas y alivia los síntomas de la menopausia.

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

Los estrógenos previenen la pérdida ósea después de la menopausia o la ovariectomía.

La deficiencia de estrógenos en la menopausia se asocia con un aumento del recambio óseo y una disminución de la masa ósea. El efecto de los estrógenos sobre la densidad mineral ósea es dosis-dependiente.

La protección parece ser efectiva mientras se continúe el tratamiento. Tras la interrupción de la THS, la masa ósea se pierde a un ritmo similar al de las mujeres no tratadas.

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

Los efectos del 17 β -estradiol administrado por vía oral sobre la densidad mineral ósea se examinaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 2 años de duración, en mujeres posmenopáusicas tempranas (n = 166, con 2 mg de 17 β -estradiol). La dosis de 2 mg de 17 β -estradiol previnieron significativamente la pérdida ósea en la columna lumbar y en toda la cadera, en comparación con las mujeres tratadas con placebo. La diferencia global en el cambio porcentual medio en la densidad mineral ósea frente al placebo, para 2 mg, fue del 5,3 % en la columna lumbar y del 3,9 % en el cuello femoral. La cifra correspondiente para el trocánter fue del 3,2 % después de 2 años de tratamiento.

El porcentaje de mujeres que mantuvieron o ganaron DMO en la zona lumbar durante el tratamiento fue del 68 % en las mujeres tratadas con 2 mg de 17 β -estradiol oral.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El 17 β -estradiol micronizado administrado por vía oral, tal como se encuentra en Estradiol Besins, se absorbe de forma rápida y eficaz desde el tracto gastrointestinal, y alcanzando una concentración plasmática máxima de aproximadamente 44 pg/ml (rango 30-53 pg/ml) dentro de las 4-6 horas posteriores a la ingesta de 2 mg. El 17 β -estradiol tiene una vida media de aproximadamente 14 a 16 horas. Más del 90 % del 17 β -estradiol se une a las proteínas plasmáticas.

El 17 β -estradiol se oxida a estrona, que a su vez se convierte en sulfato de estrona. Ambas transformaciones tienen lugar principalmente en el hígado. Los estrógenos se excretan en la bilis y luego se reabsorben en el intestino. Durante esta circulación enterohepática se produce la degradación. El 17 β -estradiol y sus metabolitos se excretan en la orina (90-95 %) como conjugados de glucurónido y sulfato biológicamente inactivos o en las heces (5-10 %) en su mayoría sin conjugar.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda de los estrógenos es baja. Debido a las marcadas diferencias entre las especies animales y entre animales y humanos, los resultados preclínicos poseen un valor predictivo limitado para la aplicación de estrógenos en humanos.

En experimentos con animales, estradiol y valerato de estradiol mostraron un efecto embrionario letal incluso en dosis relativamente bajas; se observaron malformaciones del tracto urogenital y feminización de fetos masculinos.

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico no revelaron ningún riesgo humano particular, más allá de los analizados en otras secciones de la ficha técnica.

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que el estradiol puede suponer un riesgo para el medio ambiente acuático (ver sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Hipromelosa
Estearato de magnesio

Recubrimiento pelicular:

Poli(alcohol vinílico) (E-1203)
Macrogol 4000 (E-1521)
Dióxido de titanio (E-171)
Talco (E-553b)
Carmín de índigo (E-132).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envasado en blísteres compuestos por cloruro de polivinilo (PVC) recubierto de blísteres de cloruro de polivinilideno (PVDC) termosellados con láminas de aluminio (Al).

Disponible en los siguientes tamaños de envase: 28 comprimidos y 3 x 28 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

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

Besins Healthcare Ireland Limited
16 Pembroke Street Upper
Dublin 2
D02 HE63
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.364

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

Abril 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/01/2025

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