

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**Estreva gel tópico 1%**

PM : 272,38 g/mol

5.- Indicaciones:

Tratamiento del síndrome climatérico asociado con la menopausia natural o quirúrgica. Prevención de la osteoporosis post-menopáusica inicial.

Usos: Trastornos propios de la menopausia tales como bochornos, palpitaciones, desórdenes del aparato genitourinario y desórdenes psicológicos.

6.- Posología:

En mujeres con un útero intacto, la adición de un progestágeno por al menos 12 a 14 días por ciclo es esencial para ayudar a prevenir cualquier hiperplasia endometrial inducida por el estrógeno. Para información más detallada, por favor refiérase a la sección Advertencias y precauciones de uso especiales – "Hiperplasia endometrial".

A menos que haya un diagnóstico previo de endometriosis, la adición de un progestágeno en mujeres histerectomizadas no es recomendada.

Olvidar una dosis puede aumentar la posibilidad de sangramiento o manchado.

Estreva Gel se presenta en frasco dosificador. Cada presión libera 1 dosis de 0.5 g de gel. La posología usual es de 1,5 g de gel por día, es decir, 3 presiones en una sola aplicación, durante 24 a 28 días. Se podrá variar esta posología durante el tratamiento. Si la paciente olvida la aplicación de 1 dosis, ésta debe ser aplicada lo más pronto posible a menos que hayan pasado más de 12 horas. Si fuera así, la dosis se debe saltar, lo que puede producir un sangrado inesperado.

7.- Farmacología:

ACCIÓN FARMACOLÓGICA: A nivel celular, los estrógenos incrementan la síntesis de ADN, ARN y diversas proteínas en órganos blancos.

En 17 β -estradiol constituye el estrógeno natural predominante en el ser humano y en muchas especies animales. Actúa sobre casi todos los tejidos del organismo femenino y particularmente sobre los reproductores, mamarios y endocrinos. En los primeros causa la proliferación de los componentes glandulares y estromáticos del endometrio, el crecimiento del miometrio, la composición y las

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**Estreva gel tóxico 1%**

propiedades del moco cervical, la proliferación de las células epiteliales vaginales, uretrales y vesicales, el riego sanguíneo de la vía vaginal, la expresión receptora para la hormona luteinizante y las progestinas, así como la supresión de las gonadotrofinas hipofisarias y la estimulación de la prolactina. En las mamas estimula la proliferación de los conductos galactóforos. Aumenta el contenido de agua y ácido hialurónico de la piel, inhibe la degradación del colágeno y estimula la proliferación de las células epidérmicas. Inhibe la reabsorción ósea y ejerce un efecto vasodilatador directo sobre los vasos sanguíneos. A nivel renal, el estradiol puede causar la retención de sodio y agua. Algunos efectos estrogénicos se observan solamente después del tratamiento de la vía oral (por ejemplo los efectos sobre la composición de la bilis y el sustrato de la renina); otros requieren dosis suprafisiológicas (por ejemplo los efectos sobre la antitrombina III, proteínas de transporte tales como la globulina fijadora de hormona sexual y la globulina fijadora de tiroxina).

La administración percutánea de estradiol a mujeres posmenopáusicas en dosis de 0.05 a 0.1 mg produce niveles plasmáticos similares a los observados en mujeres premenopáusicas en fase de maduración folicular temprana a media, mejorando así los síntomas climatéricos y los signos de deficiencia de estrógenos. La menopausia se acompaña de pérdida ósea acelerada, la cual puede ser inhibida por la substitución estrogénica: existen indicios de que el estradiol administrado por la vía percutánea es también eficaz en este respecto.

La administración percutánea del estradiol evita algunos de los inconvenientes de la administración oral, dando lugar a un cociente de estradiol/estronea más fisiológico.

8.- Farmacocinética:

Estreva gel es un producto que permite la administración del estrógeno natural, estradiol, igual al secretado por los ovarios, por vía percutánea. Esta vía de aplicación permite una estrogenización eficaz, evitando el efecto de primer paso y la sobreconcentración hepática propia de la vía oral, impidiendo así el aumento de la síntesis de angiotensinógeno, de los VLDL-triglicéridos y de los factores de coagulación, que favorecen los accidentes cardiovasculares, tromboembólicos y metabólicos. La acción estrogénica del gel es similar a la de una dosis comparativa administrada por vía oral, permitiendo alcanzar concentraciones plasmáticas efectivas de estradiol y que la hemostasis y los valores lipídicos se mantengan normales. En la mujer menopáusica, el estradiol previene la osteoporosis. Alrededor de un 10% de la dosis aplicada de Estreva gel,

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**Estreva gel tópico 1%**

es absorbida y forma un depósito transitorio S.C., lo que permite una difusión sistémica lenta, efectuada esencialmente por vía linfática. Se obtiene una concentración plasmática máxima, luego de 1 dosis única, aproximadamente después de 12 horas, y luego se estabiliza. Como es una hormona natural, el estradiol es metabolizado como tal y es eliminado por vía urinaria y fecal. La biodisponibilidad de estradiol gel es un 32-50% comparada con la administración por vía oral, varía en gran medida de un sujeto a otro, de ahí la necesidad de una dosis precisa y adaptable. El uso de un frasco dosificador permite adaptar la dosis de estradiol, administrada en forma precisa y reproducible: al empujar la válvula dosificada 1 vez, se liberan 0.5 mg de estradiol. En un estudio farmacocinético, la aplicación de 1,5 g de Estreva gel (1,5 mg de estradiol) sobre un área de 400 cm² de piel abdominal produjo un aumento progresivo en los niveles sanguíneos de estradiol, los cuales alcanzaron los 40 pg/ml luego de 1 sola aplicación. Con aplicaciones repetidas de la misma dosis sobre la misma área, el estado estable se alcanzó a los 4 días. El nivel medio, 24 horas después de la última aplicación, fue de aproximadamente 40 pg/ml y el peak medio en el día 22 fue de 70 pg/ml.

9.- Información para su prescripción:**Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al estradiol o a cualquiera de sus excipientes
- Conocimiento de sospecha o cáncer de mama ~~pasado~~
- Conocimiento o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes (ej.: cáncer endometrial)
- Sangramiento genital no diagnosticado
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Tromboembolia venosa actual o pasada (trombosis venosa, embolia pulmonar)
- Desórdenes trombofílicos conocidos (ej. Proteína C, proteína S, o deficiencia antitrombina)
- Enfermedad tromboembólica arterial reciente o activa (ej. Angina, infarto al miocardio)
- Enfermedad aguda del hígado, o historial de enfermedad hepática en la medida en que los exámenes de función hepática han fracasado en volver a la normalidad.
- Porfiria

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

Estreva gel tópico 1%

Embarazo

Este producto no está indicado durante el embarazo. Si se embaraza durante la medicación con este producto, el tratamiento debe ser retirado de inmediato.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos a la fecha relevantes para exposición fetal involuntaria a estrógenos indica que no hay efectos teratogénicos o fototóxicos.

Lactancia

Este producto no está indicado durante la lactancia.

Advertencias y Precauciones de uso especial:

Para el tratamiento de síntomas post menopáusicos, sólo debe iniciarse la TRH para síntomas que afectan de manera adversa la calidad de vida. En todos los casos, debe hacerse una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios al menos anualmente y la TRH sólo debe continuarse si los beneficios superan los riesgos.

Hay evidencia limitada respecto a los riesgos asociados con la TRH en el tratamiento de menopausia prematura. Debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres más jóvenes, sin embargo, el balance de riesgos y beneficios para estas mujeres pueden ser más favorables que en mujeres mayores.

Examen médico / Seguimiento

Antes de iniciar o reinstaurar la TRH, debe hacerse un completo examen médico personal y familiar.

El examen físico (incluyendo pélvico y mamario) debe ser guiado por éste y por las contraindicaciones y advertencias de uso. Durante el tratamiento, se recomienda chequeos periódicos de frecuencia y naturaleza adaptados para cada mujer.

Debe informarse a las mujeres los cambios en sus mamas que deben ser reportados a su médico o enfermera (ver "cáncer de mama" más abajo). Deben realizarse indagaciones que incluyan herramientas de imagenología apropiadas tales como mamografía en conformidad con las prácticas de revisión actualmente aceptadas, modificadas a los requerimientos clínicos de cada individuo.

Condiciones que requieren supervisión

Si están presentes cualquiera de las siguientes condiciones, han ocurrido anteriormente, y/o han sido agravadas durante el embarazo o tratamientos hormonales anteriores, la paciente debe ser supervisada muy cercanamente. Debe tenerse presente que estas condiciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**Estreva gel tópico 1%**

pueden recurrir o ser agravadas durante el tratamiento con estradiol, en particular:

- Leiomioma (fibroides uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo de desórdenes tromboembólicos (ver más abajo)
- Factores de riesgo de tumores estrógeno dependientes, ej. Herencia en primer grado de cáncer de mama
- Hipertensión
- Desórdenes hepáticos (ej. Adenoma hepático)
- Diabetes mellitas con o sin compromiso vascular
- Colelitiasis
- Migraña o dolor de cabeza (severo)
- Lupus erimatoso sistémico
- Historial de hiperplasia endometrial
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

Razones para el retiro inmediato de la terapia

La terapia debe ser descontinuada en caso que se descubra una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión sanguínea
- Nuevos inicios de dolores de cabeza de tipo migrañoso
- Embarazo

Carcinoma e hiperplasia endometrial

- En mujeres con un útero intacto el riesgo de carcinoma e hiperplasia endometrial se aumenta cuando se administran estrógenos solos por períodos prolongados. El aumento informado de riesgo de cáncer endometrial entre las usuarias de solo estrógeno varía de 2 a 12 veces mayor en comparación con las no usuarias, dependiendo de la duración del tratamiento y la dosis de estrógeno (ver sección Efectos no deseados). Después de detener el tratamiento el riesgo puede mantenerse elevado por al menos 10 años.
- La adición de un progestágeno cíclicamente por al menos 12 días al mes / ciclo de 28 día o la terapia continua combinada de estrógeno – progestágeno en mujeres no histerectomizadas previene el exceso de riesgo asociado a la TRH de sólo estrógeno.
- Puede ocurrir manchado y sangrado leve durante los primeros meses de tratamiento. Si aparece el manchado o sangrado leve después de algún tiempo de iniciada la terapia, o continúa luego que el tratamiento se ha descontinuado, debe investigarse la razón, la que puede incluir

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**Estreva gel tóxico 1%**

biopsia endometrial para excluir malignidad endometrial.

- La estimulación de estrógeno sin oposición puede llevar a una transformación de premaligno o maligno en el foco residual de endometriosis, si se sabe que tienen endometriosis residual.

Cáncer de mama

La evidencia general sugiere un aumento de riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman TRH combinada estrógeno – progestágeno y posiblemente también en sólo estrógeno, lo que depende de la duración de la toma de la TRH.

Terapia combinada estrógeno – progestágeno

- El ensayo aleatorizado de placebo – control (Women's Health Initiative) (WHI), y los estudios epidemiológicos son consistentes en encontrar un aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman TRH combinada estrógeno – progestágeno que se torna aparente luego de 3 años.

Terapia de sólo estrógeno.

- El estudio de la WHI encontró que no hay aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que usan TRH de sólo estrógeno. Estudios de observación mayormente han reportado un pequeño aumento en el riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de mama que es substancialmente más bajo que aquel encontrado en las usuarias de combinaciones de estrógeno – progestágeno. El riesgo adicional se hace más aparente dentro de unos pocos años de uso pero vuelve a la línea base dentro de unos pocos (máximo 5 años) años después de detener el tratamiento.

La TRH, especialmente el tratamiento combinado con estrógeno – progestágeno, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, las que pueden afectar adversamente la detección radiológica del cáncer de mama.

Cáncer ovárico

El cáncer ovárico es mucho más raro que el cáncer de mama. El uso a largo plazo (al menos 5 a 10 años) de TRH con productos de sólo estrógeno ha sido asociada con un leve aumento cáncer ovárico (ver sección Efectos no deseados).

Algunos estudios incluyendo el ensayo de la WHI sugieren que el uso a largo plazo de TRH combinada puede conferir un riesgo similar o ligeramente menor (ver Sección Efectos no deseados).

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**Estreva gel tópico 1%****Tromboembolía venosa**

• La TRH está asociada con un riesgo de 1.3 a 3 de desarrollar tromboembolía venosa (TEV), es decir, trombosis de vena profunda o embolia pulmonar. La ocurrencia de eventos como esos es más probable durante el primer año de TRH que más tarde (ver Sección Efectos no deseados).

• Los pacientes que han tenido estados tromboembólicos tienen un riesgo aumentado de TEV y la TRH se agrega a este riesgo. La TRH por lo tanto está contraindicada en estos pacientes (ver sección Contraindicaciones).

• Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos incluyen, uso de estrógenos, edad mayor, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m²), embarazo / período post parto, lupus erimatoso sistémico (LES), y cáncer. No hay consenso respecto del posible rol de las venas varicosas en TEV. Como en todos los pacientes post operatorios, necesitan considerarse medidas profilácticas para prevenir TEV luego de una cirugía. Se recomienda que si luego de una cirugía optativa seguirá un período de inmovilización prolongado, se detenga temporalmente la TRH 4 a 6 semanas antes. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer esté completamente movilizada.

• En mujeres sin historial personal de TEV pero con un pariente de primer grado con historial de trombosis a temprana edad, puede ofrecerse un chequeo luego de una asesoría cuidadosa respecto a sus limitaciones (sólo una proporción de defectos trombofílicos son identificados en el chequeo).

Si se identifica un defecto trombofílico que segrega con trombosis en miembros de la familia o si el defecto es "severo" (ej. Deficiencias de antitrombina, proteína S, o proteína C o una combinación de defectos) la TRH está contraindicada.

• Las mujeres que ya están en tratamiento crónico de anticoagulante requieren cuidadosas consideraciones sobre el riesgo-beneficio del uso de TRH.

• Si se desarrolla TEV después de iniciar la terapia, debe discontinuarse el fármaco. Debe decirse a los pacientes que se contacten con su médico inmediatamente cuando se den cuenta de un síntoma potencial de tromboembólico. (ej. Inflamación dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad a las arterias coronarias (EAC)

• No hay evidencia de ensayos randomizados controlados de protección contra infartos al miocardio en mujeres con o sin EAC existentes que hayan recibido TRH combinada estrógeno – progestágeno o solo

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**Estreva gel tópic 1%**

estrógeno.

Terapia combinada de estrógeno – progestágeno

El riesgo relativo de EAC durante el uso de TRH combinada estrógeno – progestágeno se ve

levemente aumentado. Como la línea base absoluta de riesgo de EAC depende fuertemente de la edad, el número de casos extra de EAC debido al uso de estrógeno – progestágeno es muy baja en mujeres saludables cercanas a la menopausia, pero subirá con edad más avanzada.

Solo estrógeno

La información de randomizado controlado encontró que no hay un mayor riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas que usan terapia de solo estrógeno.

Ataque isquémico

· La terapia combinada estrógeno – progestágeno y solo estrógeno están asociadas con 1.5 veces de aumento en el riesgo de un taque isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o el tiempo que ha pasado desde la menopausia. Sin embargo, como la línea base de riesgo de ataque es altamente dependiente de la edad, el riesgo general de ataque en mujeres que usan TRH aumentará con la edad (ver sección Efectos no deseados).

Otras condiciones

· Los estrógenos pueden causar retención de líquido y por lo tanto las pacientes con disfunción cardíaca o renal deben ser observadas cuidadosamente.

· Las mujeres con hipertrigliceridemia pre existente deben ser seguidas de cerca durante el reemplazo con estrógenos o TRH, ya que se han reportado raros casos de gran aumento de triglicéridos en la sangre conducente a pancreatitis con terapia de estrógeno en esta condición.

· Los estrógenos aumentan la globulina ligada a la tiroides (GLT), que lleva a un incremento de la hormona tiroidea total circulante, de acuerdo a mediciones con yodo ligado a proteína (YLP), los niveles de T4 (por columna o por ensayo radioinmune) o niveles de T3 (por ensayo radioinmune). La absorción de la resina T3 se disminuye, reflejando la GLT elevada.

Las concentraciones de T4 Libre y T3 Libre se mantienen inalteradas. Otras proteínas ligadas pueden estar elevadas en el suero, es decir, la globulina ligada a corticoide (GLC), la globulina ligada a hormona sexual (GLHS) conduciendo a un aumento en la concentración de corticoesteroides y esteroides sexuales, respectivamente. Las

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**Estreva gel tópico 1%**

concentraciones de hormonas activas biológicas o libres permanecen sin alteraciones. Otras proteínas sanguíneas pueden incrementarse (angiotensinógeno / sustrato renin, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

· El uso de TRH no mejora la función cognitiva. Hay evidencia de un aumento de riesgo de probable demencia en mujeres que empiezan a usar TRH continua combinada o de solo estrógeno después de los 65 años.

Información específica relacionada con el producto a incluir en el SPC cuando sea relevante

La presencia de polipropilén glicol en el gel puede causar irritación en la piel.

~~Debido a la presencia de lactosa en las tabletas, este fármaco está contraindicado en casos de galactosmia congénita, síndrome de mal absorción de glucosa y galactosa y deficiencia de lactasa.~~

Interacciones con otros fármacos:

El metabolismo de estrógenos puede aumentarse por el uso concomitante de sustancias que se sabe inducen las enzimas metabolizadoras de fármacos, específicamente las enzimas citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (ej. Fenobarbital, penitoina, carbamesapina) y anti-infecciosos (ej. Rifampicina, rifabutina, nivaripina, efavirenz)

El ritonavir y nelfinavir, aunque se sabe que son inhibidores fuertes, por contraste muestran propiedades inductivas cuando se usan concomitantemente con hormonas esteroidales.

Las preparaciones herbales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*) pueden inducir el metabolismo de estrógenos.

Clínicamente, un metabolismo aumentado de estrógenos y progestágenos puede conducir a una efecto disminuido y cambios en el perfil de sangrado uterino.

10.- Reacciones Adversas:

Durante la Fase III de los ensayos clínicos, se informaron las siguientes reacciones adversas al fármaco con una frecuencia inferior al 10% para todos ellos. Estas reacciones adversas del fármaco son aquellas que fueron reportadas durante la terapia de reemplazo de estrógeno.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**Estreva gel tóxico 1%**

Clase de órgano sistema	ADR Comunes > 1/100 ; < 1/10	ADR No Comunes > 1/1000 ; < 1/100
Desórdenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza	
Desórdenes vasculares		Tromboflebitis
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales		Embolía pulmonar
Desórdenes gastrointestinales	Nausea Distensión abdominal	Vómito
Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos.		Prurito
Desórdenes músculo esqueléticos y tejidos conectivos	Sensación de pesadez	Dolor músculo esquelético
Desórdenes de la mama y sistema reproductivo	Metrorragia Hemorragia uterina Dolor mamario	Neoplasma mamario benigno Descarga vaginal
Desórdenes generales y condiciones del lugar de administración		Edema periferal Fatiga
Investigaciones		Aumento de peso.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas.**Riesgo de cáncer mamario**

- Aumento de hasta dos veces en el riesgo de ser diagnosticada con cáncer de mama se informa en mujeres que toman terapia combinada de estrógeno – progestágeno por más de 5 años.
- Cualquier aumento de riesgo en usuarias de terapia de solo estrógeno es sustancialmente menor que la vista en combinaciones estrógeno – progestágeno.
- El nivel de riesgo depende de la duración del uso (ver sección Advertencias y precauciones especiales)
- Se presentan los resultados de ensayos randomizados placebo-control más grandes (estudio WHI) y el estudio epidemiológico más grandes (MWS).

Riesgo de cáncer Endometrial**Mujeres post menopáusica con útero**

El riesgo de cáncer endometrial es de alrededor de 5 por 1000 mujeres con útero sin usar TRH. En mujeres con útero no se recomienda el uso de TRH de solo estrógeno porque aumenta el riesgo de cáncer endometrial (ver sección Advertencias y precauciones de uso especiales).

Dependiendo de la duración del uso de solo estrógeno y la dosis de estrógeno, el aumento en el riesgo de cáncer endometrial en estudios de epidemiología varió desde entre 5 y 55 casos extras diagnosticados por cada 100 mujeres entre los 50 y 65.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**Estreva gel tópico 1%**

Agregar un progestágeno a la terapia de solo estrógeno por al menos 12 días por ciclo puede prevenir este aumento de riesgo.. En el Estudio de Un Millón de Mujeres el uso de TRH combinada por 5 años (secuencial o continua) no aumentó el riesgo de cáncer endometrial.

Cáncer ovárico

El uso a largo plazo de TRH solo estrógeno o combinada estrógeno – progestágeno ha sido asociada con un leve aumento de riesgo de cáncer ovárico. En el Estudio de Un Millón de Mujeres, 5 años de TRH resultó en 1 caso extra por cada 2500 usuarias.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La TRH está asociada con un 1.3-3 veces de aumento de riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es: trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La ocurrencia de tal evento es más probable en el primer año de uso de TH.

Riesgo de enfermedad a las arterias coronarias

- El riesgo de enfermedad a las arterias coronarias se ve levemente aumentado en usuarias de TRH combinada estrógeno – progestágeno pasados los 60 años.

Riesgo de ataque isquémico

- El uso de terapia de solo estrógeno y estrógeno – progestágeno está asociado con hasta un 1.5 veces de aumento de riesgo relativo de ataque isquémico. El riesgo de un ataque hemorrágico no se aumenta durante el uso de la TRH.
- Este riesgo relativo no depende de la edad o la duración del uso, sino como la línea base de riesgo está altamente relacionado a la edad, el riesgo general de un ataque en mujeres que usan TRH aumentará con la edad.

Se han reportado otras reacciones adversas en asociación con tratamiento de estrógeno/progestágeno:

- Enfermedad de la vesícula biliar
- Desórdenes de la piel y subcutáneos: Ciosma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Probable demencia pasados los 65 años (ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
Estreva gel tópico 1%

11.- Información Toxicológica:**Sobredosis:**

Las señales de una sobredosis son generalmente sensibilidad mamaria, inflamación del abdomen y pelvis, ansiedad e irritabilidad.

12.- Bibliografía:

- Generic PSUR Writing Centre Grupo Teva No. 696/01/09/11
Estradiol (parche Transdérmico, Gel Transdérmico y Tabletas)
- Martindale 2008. Tercera Edición Española.
- AHFS Drug Information 2007
- Index Merck 13th Edition