

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Estring 7,5 microgramos cada 24 horas sistema de liberación vaginal

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sistema de liberación vaginal (anillo) contiene 2 mg de hemihidrato de estradiol equivalente a 1,94 mg de estradiol.

Cada anillo libera una cantidad media de estradiol de 7,5 microgramos cada 24 horas, durante un período de 90 días.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Sistema de liberación vaginal.

Estring es un anillo ligeramente opaco, fabricado de elastómero de silicona, con un núcleo casi blanco, que contiene un depósito con hemihidrato de estradiol. El anillo tiene las siguientes dimensiones: diámetro externo: 55 mm; diámetro transversal: 9 mm; diámetro del núcleo: 2 mm.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la vaginitis atrófica (debido a una deficiencia de estrógenos) en las mujeres postmenopáusicas.

### 4.2. Posología y forma de administración

Estring es un medicamento que contiene solamente estrógeno, para su uso por vía vaginal.

*Adultos, incluidas las personas de edad avanzada ( $\geq 65$  años)*

Estring es un anillo que ha de introducirse en el tercio superior de la vagina. Una vez introducido, el anillo se deja en la vagina, de manera continuada, durante 90 días, y se deberá reemplazar por un anillo nuevo según corresponda. Para el comienzo y la continuación del tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, se debe usar la dosis eficaz más baja, durante el tiempo más breve posible (ver sección 4.4). La máxima duración recomendada de tratamiento continuo es de dos años.

El tratamiento puede comenzar en cualquier momento en las mujeres que presentan una amenorrea establecida o que experimentan unos intervalos prolongados entre las menstruaciones espontáneas. Las pacientes que hagan un cambio a partir de una preparación cíclica o secuencial continua deben completar el ciclo después de un sangrado por privación, y luego, deben cambiar a Estring. Las pacientes que hagan un cambio a partir de una preparación continua en combinación pueden comenzar el tratamiento en cualquier momento.

Estring es un tratamiento local y, en las mujeres que tienen un útero intacto, NO es necesario un tratamiento con progestágenos (ver sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de empleo, Hiperplasia endometrial).

### Colocación de Estring en la vagina:

- Elija una posición cómoda.

- Con una mano, abra los pliegues de piel alrededor de la vagina.
- Con la otra mano, oprima el anillo para que adopte una forma ovalada.
- Empuje el anillo hacia el interior de la vagina, hasta donde pueda, arriba y abajo, hacia el fondo de saco.

#### **Extracción de Estring:**

- Elija una posición cómoda.
- Coloque un dedo en la vagina rodeando el anillo.
- Tire con cuidado del anillo, hacia abajo y adelante.

En el prospecto para la paciente, que se incluye en cada envase, se proporcionan consejos completos para la extracción y la reintroducción del anillo.

#### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de Estring en la población pediátrica.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Cáncer de mama conocido, pasado o susceptible de padecerlo;
- Tumores malignos estrógeno-dependientes, conocidos o susceptibles de padecerlos (por cáncer de endometrio);
- Hemorragia genital no diagnosticada;
- Hiperplasia endometrial no tratada;
- Presencia o antecedentes de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia 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 de pecho, infarto de miocardio);
- Trastorno hepático agudo o antecedentes de trastornos hepáticos, mientras las pruebas de función hepática no hayan vuelto a la normalidad;
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Porfiria.

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

Para el tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, la terapia hormonal sustitutiva (THS) sólo debe iniciarse para los síntomas que afecten de manera adversa a la calidad de vida. En todos los casos, debe hacerse una valoración meticulosa de los riesgos y las ventajas, al menos cada año, y la THS debe continuar únicamente mientras las ventajas sean mayores que el riesgo.

Las pruebas acerca de los riesgos relacionados con la THS en el tratamiento de la menopausia prematura son limitadas. Sin embargo, a causa del bajo nivel del riesgo absoluto en las mujeres jóvenes, el balance entre las ventajas y los riesgos para estas mujeres puede ser más favorable que en las mujeres de mayor edad.

### **Exploración y seguimiento médicos**

La evaluación previa de cada mujer antes de tomar terapia hormonal sustitutiva (y a intervalos regulares posteriormente) debe incluir los antecedentes médicos personales y familiares. La exploración física debe guiarse por esto y por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y advertencias (ver sección 4.4) de este medicamento. Durante la evaluación de cada mujer, se deberá hacer una exploración clínica de las mamas y una exploración pélvica cuando esté clínicamente indicado, y no

como un procedimiento habitual. Se debe animar a las pacientes a que participen en los programas nacionales de detección del cáncer cervical (citología cervical) y del cáncer de mama (mamografía) adecuados para su edad. Asimismo, se les debe animar a que tomen conciencia de sus mamas y se les debe aconsejar que notifiquen al médico o a la enfermera sobre cualquier cambio que presenten en las mamas.

Algunas mujeres tal vez no sean adecuadas para el tratamiento con Estring, en particular, aquellas que tengan una vagina corta y estrecha, a causa de una intervención quirúrgica anterior o por efecto de una atrofia, o las que tengan algún grado de prolapso útero-vaginal lo suficientemente grave como para impedir la retención del anillo.

Además, cualquier mujer que presente síntomas o signos de secreción vaginal anormal, molestias vaginales o sangrado vaginal se le debe hacer una exploración completa, a fin de descartar una ulceración, infección o vaginitis atrófica resistente que no responda al tratamiento. Los signos menores de irritación son muchas veces transitorios.

A toda mujer que presente unas molestias persistentes o intensas a causa de la presencia del anillo o de un movimiento excesivo de este se le debe retirar el tratamiento. Asimismo, se debe retirar el tratamiento a las pacientes que tengan signos de ulceración o inflamación grave, a causa de una vaginitis atrófica resistente.

Se debe tratar adecuadamente a las pacientes que sufran una infección vaginal. En caso de tratamiento sistémico, el tratamiento con Estring puede continuar sin interrupción. Sin embargo, debe plantearse la extracción de Estring mientras se usan otras preparaciones vaginales.

Ha habido incidencias de caída o de movilización del anillo, generalmente al defecar. Por lo tanto, si la paciente está estreñida deberá extraer el anillo antes de la defecación. Asimismo, puede haber otros casos en los que algunas mujeres deseen extraer el anillo, p. ej., antes de las relaciones sexuales.

Las pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con corticoesteroides o las que presenten afecciones causantes de una mala integridad de la piel, p. ej., enfermedad de Cushing, pueden ser no ser aptas para recibir el tratamiento, ya que pueden presentar una atrofia vaginal que no responde al tratamiento con estrógenos.

El perfil farmacocinético de Estring muestra que hay una absorción sistémica baja de estradiol (ver sección 5.2); sin embargo, teniendo en cuenta que este es un medicamento de terapia hormonal sustitutiva, se han de considerar los siguientes puntos, especialmente para su uso a largo plazo o repetido.

### **Afecciones que requieren supervisión**

Si alguna de las siguientes afecciones está presente, se ha producido anteriormente, o se ha agravado durante el embarazo o al recibir anteriormente tratamiento hormonal, se debe supervisar estrechamente a la paciente. Se debe tener en cuenta que estas afecciones pueden volver a ocurrir o agravarse durante el tratamiento con Estring, en concreto:

- leiomioma (fibroides uterinos) o endometriosis;
- factores de riesgo en trastornos tromboembólicos (ver más adelante);
- factores de riesgo de sufrir tumores estrógeno-dependientes, p. ej., para el cáncer de mama hereditario de primer grado;
- hipertensión;
- trastornos hepáticos (p. ej., adenoma hepático);
- diabetes mellitus, con o sin afectación vascular;
- colelitiasis;
- migraña o cefalea (intensa);

- lupus eritematoso sistémico;
- antecedentes de hiperplasia endometrial (ver más adelante);
- epilepsia;
- asma;
- otosclerosis.

El perfil farmacocinético de Estring muestra que la absorción de estradiol durante el tratamiento es muy baja (ver sección 5.2). A causa de ello, la recurrencia o agravamiento de las afecciones arriba mencionadas es menos probable que con el tratamiento con estrógenos por vía sistémica.

### **Causas de la retirada inmediata del tratamiento**

El tratamiento se debe suspender en caso de descubrirse una contraindicación así como en los siguientes casos:

- ictericia o deterioro de la función hepática;
- aumento significativo de la presión arterial;
- aparición de una cefalea de tipo migrañoso;
- embarazo.

### **Hiperplasia y carcinoma de endometrio**

Las mujeres que tengan un útero intacto con sangrado anormal de etiología no conocida, o las mujeres que tengan un útero intacto, que hayan recibido anteriormente tratamiento con estrógenos sin oposición, se les debe explorar con especial atención, a fin de descartar la hiperestimulación o una neoplasia maligna del endometrio, antes de comenzar el tratamiento con Estring.

En las mujeres que tienen un útero intacto, hay un aumento del riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio al administrar estrógenos en monoterapia durante periodos prolongados. El aumento notificado del riesgo de cáncer de endometrio entre las usuarias que exclusivamente tomaban estrógeno por vía sistémica varía de 2 a 12 veces, en comparación con las que no son usuarias, en función de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógeno. Después de detener el tratamiento, el riesgo se mantiene aumentado durante al menos diez años.

La seguridad endometrial del uso a largo plazo (más de un año) o repetido de estrógeno administrado por vía vaginal es incierta. Por lo tanto, si el tratamiento se repite, se deberá revisar por lo menos cada año, prestando especial atención a cualquier síntoma de hiperplasia o carcinoma de endometrio.

Por norma general, el tratamiento sustitutivo con estrógenos no debe prescribir durante un tiempo superior a un año sin que se efectúe otra exploración física, incluida la exploración ginecológica. Si en cualquier momento del tratamiento aparece sangrado o manchado, se debe investigar la causa, que puede incluir una biopsia de endometrio, a fin de descartar una neoplasia maligna de endometrio.

En caso de producirse sangrado o manchado durante el tratamiento con Estring, se debe aconsejar a la paciente a que se ponga en contacto con su médico.

La estimulación con estrógenos sin oposición puede provocar una transformación pre-maligna o maligna en los focos residuales de endometriosis. Por lo tanto, en las mujeres que se hayan sometido a una histerectomía a causa de una endometriosis, especialmente si se sabe que padecen endometriosis residual, se aconseja precaución al usar este medicamento.

### **Las estimaciones del riesgo se han derivado de la exposición sistémica y no se sabe de qué manera aplican a los tratamientos locales.**

## **Cáncer de mama**

Las evidencias en su conjunto sugieren un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman terapia hormonal sustitutiva asociada con estrógenos y progestágenos, y posiblemente también en aquellas que toman terapia hormonal sustitutiva con estrógenos en monoterapia, que depende de la duración del tratamiento hormonal sustitutivo.

En el ensayo WHI no se observó ningún aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres histerectomizadas que usaban terapia hormonal sustitutiva solamente con estrógenos. Los estudios observacionales han mostrado, la mayoría de las veces, un pequeño aumento del riesgo de sufrir cáncer de mama diagnosticado que es considerablemente más bajo que el observado en las usuarias de asociaciones de estrógeno y progestágeno (ver sección 4.8).

El exceso del riesgo se aprecia al cabo de unos años de uso, pero vuelve a los valores iniciales al cabo de unos (como mucho, cinco) años después de interrumpir el tratamiento.

Una relación entre el riesgo del cáncer de mama y una dosis local baja de tratamiento con estrógenos vía vaginal es incierta.

La terapia hormonal sustitutiva, especialmente el tratamiento asociado con estrógeno y progestágeno, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, que pueden afectar de manera adversa a la detección radiológica del cáncer de mama.

**Las estimaciones del riesgo se han derivado de la exposición sistémica y no se sabe de qué manera aplican a los tratamientos locales.**

## **Cáncer de ovario**

El cáncer de ovario es mucho más infrecuente que el cáncer de mama. El uso prolongado (por lo menos cinco a diez años) de terapia hormonal sustitutiva solamente con estrógenos se ha relacionado con un ligero aumento del riesgo de cáncer de ovario (ver sección 4.8). Algunos estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso a largo plazo de THS en combinación puede conferir un riesgo parecido o ligeramente menor (ver sección 4.8).

**Las estimaciones del riesgo se han derivado de la exposición sistémica y no se sabe de qué manera aplican a los tratamientos locales.**

## **Tromboembolismo venoso**

La THS se relaciona con un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de presentar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La presentación de un acontecimiento de este tipo es más probable en el primer año de THS que después (ver sección 4.8).

Las pacientes que padecen estados trombofílicos conocidos tienen un mayor riesgo de sufrir tromboembolismo venoso y la THS puede aumentar este riesgo. Por lo tanto, la terapia hormonal sustitutiva está contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3).

Entre los factores de riesgo de tromboembolismo venoso reconocidos se incluyen: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ), período de embarazo y posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No hay consenso acerca del papel que desempeñan las venas varicosas en el tromboembolismo venoso.

Al igual que en todos los pacientes en el período posoperatorio, es necesario sopesar la adopción de medidas profilácticas a fin de evitar un tromboembolismo venoso después de una intervención. Si se va a producir una inmovilización prolongada después de una intervención quirúrgica electiva, se

recomienda interrumpir la THS de cuatro a seis semanas antes de la operación. El tratamiento no se debe reiniciar hasta que la paciente esté completamente movilizada.

En las mujeres sin antecedentes de tromboembolismo venoso pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad juvenil, se les puede ofrecer la realización de un cribado después de unos consejos meticulosos con respecto a sus limitaciones (en el cribado solo se detecta una proporción de los defectos trombofílicos).

Si se identifica un defecto trombofílico que se mantiene, con trombosis, en los familiares o si el defecto es «grave» (p. ej., deficiencias de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de los defectos), la terapia hormonal sustitutiva está contraindicada.

Las pacientes que estén recibiendo ya tratamiento anticoagulante crónico requieren una consideración especial en la relación beneficio / riesgo de la THS.

Si se produce un tromboembolismo venoso después de comenzar el tratamiento, se debe suspender la administración del medicamento. Se debe comunicar a las pacientes que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando sean conscientes de un posible síntoma tromboembólico (p. ej., tumefacción dolorosa de una extremidad inferior, dolor súbito en el tórax, disnea).

**Las estimaciones del riesgo se han derivado de la exposición sistémica y no se sabe de qué manera aplican a los tratamientos locales.**

Enfermedad de las arterias coronarias

No hay evidencias obtenidas de ensayos clínicos aleatorizados y controlados en relación a la protección frente al infarto de miocardio en mujeres que presentasen o no enfermedad de las arterias coronarias, hubiesen recibido THS asociada con estrógenos y progestágenos o THS con estrógenos en monoterapia.

En los datos controlados y aleatorizados no se observó ningún aumento del riesgo de enfermedad de las arterias coronarias en las mujeres histerectomizadas que usaban terapia hormonal sustitutiva con estrógenos en monoterapia.

**Las estimaciones del riesgo se han derivado de la exposición sistémica y no se sabe de qué manera aplican a los tratamientos locales.**

Ictus isquémico

El tratamiento asociado con estrógenos y progestágenos, o solamente con estrógenos, guarda relación con un aumento de hasta 1,5 veces el riesgo de sufrir un ictus isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad ni con el tiempo desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo inicial de sufrir un ictus depende, en gran medida, de la edad, el riesgo global de ictus en las mujeres que utilizan terapia hormonal sustitutiva aumentará con la edad (ver sección 4.8).

**Las estimaciones del riesgo se han derivado de la exposición sistémica y no se sabe de qué manera aplican a los tratamientos locales.**

Otras afecciones

Los estrógenos pueden ocasionar retención de líquidos y, por lo tanto, se debe observar atentamente a las mujeres que padecen una disfunción cardíaca o renal.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema, en particular en pacientes con angioedema hereditario.

Durante el tratamiento de reemplazo con estrógenos o durante la terapia hormonal sustitutiva se debe hacer un seguimiento muy estrecho de las mujeres que padecen hipertrigliceridemia de fondo, ya que con el tratamiento con estrógenos en esta afección se han comunicado grandes aumentos de los triglicéridos plasmáticos, que han llevado a una pancreatitis.

Se desconoce la relación entre la hipertrigliceridemia preexistente y el tratamiento vaginal local, a dosis bajas, con estrógenos.

Los estrógenos aumentan la globulina de unión a tiroxina (TBG), que se traduce en un aumento de las hormonas tiroideas totales circulantes (determinada mediante el yodo unido a las proteínas [YUP]), la concentración de T<sub>4</sub> (mediante inmunoanálisis en columna o radioinmunoanálisis) o la concentración de T<sub>3</sub> (mediante radioinmunoanálisis). Hay una disminución de la captación de resina de T<sub>3</sub>, que refleja el aumento de la TBG. No hay ninguna alteración de las concentraciones de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> libres. Puede haber un aumento de otras proteínas de unión en el suero, es decir, la globulina de unión a los corticoides (CBG), la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), lo que lleva a un aumento de los corticoesteroides y los esteroides sexuales en la circulación, respectivamente. No se produce ningún cambio de las concentraciones de hormonas biológicamente activas o libres. Puede haber un aumento de otras proteínas plasmáticas (sustrato de angiotensina/renina,  $\alpha$ -1-antitripsina, ceruloplasmina).

La baja absorción sistémica de estradiol con la administración vaginal (ver sección 5.2) puede provocar unos efectos menos pronunciados en las proteínas de unión plasmáticas que con las hormonas orales.

La THS no mejora la función cognitiva. Hay algunas evidencias que muestran un aumento de riesgo de posible demencia, en las mujeres que empiezan a usar terapia hormonal sustitutiva asociada o solamente con estrógeno después de los 65 años.

En raros casos, después del uso de sustancias hormonales como las que contiene Estring, se han observado tumores hepáticos benignos, e incluso en casos más excepcionales, tumores malignos que, en casos aislados, se traducen en hemorragia intra-abdominal que supone una amenaza para la vida. Se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial, si hubiese molestias abdominales altas, hepatomegalia o signos de hemorragia intra-abdominal.

A las mujeres que tienen riesgo de quedarse embarazadas se les debe aconsejar que cumplan con los métodos anticonceptivos no-hormonales.

El requisito de antidiabéticos orales o de insulina puede cambiar a consecuencia del efecto en la tolerancia a la glucosa.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Como el estrógeno se administra en el interior de la vagina y a causa de las concentraciones bajas que se liberan, es improbable que se produzca alguna interacción medicamentosa clínicamente importante con Estring.

Sin embargo, el clínico debe ser consciente de que puede haber un aumento del metabolismo de los estrógenos por el uso concomitante de sustancias con un efecto conocido de inducción de enzimas metabolizadoras de fármacos, específicamente, enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivantes (p. ej., fenobarbital, fenitoína, carbamacepina) y anti-infecciosos (p. ej., rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir y nelfinavir, aunque son conocidos como inhibidores potentes, poseen, en cambio, propiedades inductoras, al usarse concomitantemente con las hormonas esteroideas. Las preparaciones a base de plantas 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 hemorrágico uterino.

Al usar otras preparaciones vaginales debe plantearse la extracción del sistema de liberación vaginal Estring (ver sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### Población pediátrica

Se han llevado a cabo estudios de interacción únicamente en adultos.

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

#### **Embarazo**

No se recomienda utilizar Estring durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil. Si se produce un embarazo durante la medicación con Estring, se debe retirar de inmediato el sistema de liberación vaginal.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos hasta la fecha, pertinentes a la exposición fetal involuntaria a los estrógenos, no muestran efectos teratogénico ni fetotóxico.

#### **Lactancia**

No se debe usar Estring durante la lactancia.

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

La influencia de Estring sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **4.8. Reacciones adversas**

Ver sección 4.4.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas derivadas del tratamiento local con Estring que se notificaron durante los ensayos clínicos con Estring con una frecuencia de 1/1.000 o superior, o que se notificaron durante la experiencia posterior a la comercialización:

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuentes ≥ 1/100 a &lt; 1/10</b>	<b>Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a &lt; 1/100</b>	<b>Raras ≥ 1/10.000 a &lt; 1/1.000</b>
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias, infección vaginal		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, dolor abdominal bajo, molestias abdominales, molestias ano-rectales		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito generalizado, hiperhidrosis		
Trastornos renales y urinarios	Molestias vesicales		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Molestias vulvovaginales, prurito genital		Erosión vaginal <sup>#</sup> /ulceración vaginal <sup>#</sup>



# Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han relacionado con el tratamiento de estrógenos vía oral y/o, transdérmica:

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuentes ≥ 1/100 a &lt; 1/10</b>	<b>Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a &lt; 1/100</b>
Infecciones e infestaciones		Vaginitis, incluida la candidiasis vaginal
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Cambios en la libido, alteraciones del humor
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, cefalea, migraña, ansiedad
Trastornos oculares		Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos vasculares		Trombosis venosa, embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, sensación de plenitud gástrica, dolor abdominal
Trastornos hepato biliarios		Enfermedad vesicular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Cloasma/melasma, hirsutismo, prurito, erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgias, calambres en las extremidades inferiores	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sangrado uterino normal (hemorragia intermenstrual u oligometrorragia), dolor en las mamas, dolor a la palpación de la mama, aumento de tamaño de la mama, secreción de la mama, leucorrea	Cambio en el flujo menstrual, cambio en la eversión y secreción del cuello uterino
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema
Exploraciones complementarias	Cambios en el peso (aumento o disminución), aumento de los triglicéridos	

### **Riesgo de cáncer de mama**

Las estimaciones del riesgo se han obtenido de la exposición sistémica y no se sabe de qué manera aplican a los tratamientos locales.

- En las mujeres que toman tratamiento asociado con estrógenos y progestágenos durante más de cinco años se ha comunicado un aumento de hasta el doble del riesgo de que se les diagnostique un cáncer de mama.
- Cualquier aumento del riesgo en las usuarias del tratamiento solamente con estrógenos es considerablemente más bajo que el observado en las usuarias de asociaciones de estrógenos y progestágenos.
- El grado de riesgo depende de la duración del uso (ver sección 4.4).

- Se presentan los resultados del ensayo clínico de mayor tamaño, controlado con placebo (estudio WHI) y del estudio epidemiológico más grande (MWS).

### Estudio Million Women: estimación del riesgo adicional de sufrir cáncer de mama después de cinco años de uso

Intervalo de edad (años)	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que no han sido nunca usuarias de THS durante un período de más de 5 años*	Cociente de riesgos e IC 95 % <sup>#</sup>	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS durante más de 5 años (IC 95 %)
THS solamente con estrógenos			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Asociación de estrógeno-progestágeno			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)

\* Tomado de las tasas iniciales de incidencia en países desarrollados.

# Cociente de riesgos global. El cociente de riesgos no es constante pero aumentará al aumentar la duración del uso.

Nota. Ya que la incidencia de fondo del cáncer de mama difiere según el país de la UE, la cantidad de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.

### Estudios WHI en EE. UU.: riesgo adicional de sufrir cáncer de mama después de cinco años de uso

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en el grupo tratado con placebo durante más de 5 años	Cociente de riesgos e IC 95 %	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS durante más 5 años (IC 95 %)
<b>Sólo estrógeno CEE</b>			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) *
<b>Estrógeno CEE + MPA y progestágeno‡</b>			
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 restringió a las mujeres que no habían usado THS antes del estudio, no se apreció ningún aumento del riesgo durante los cinco primeros años de tratamiento: después de cinco años, el riesgo fue más alto que en las no usuarias.

### Cáncer de ovario

Las estimaciones del riesgo se han derivado de la exposición sistémica y no se sabe de qué manera aplican a los tratamientos locales.

El uso a largo plazo de terapia hormonal sustitutiva con estrógenos en monoterapia, y en asociación de estrógeno-progestágeno, se ha relacionado con un ligero aumento del riesgo de cáncer de ovario. En el estudio Million Women, cinco años de THS dieron como resultado un caso adicional por cada 2.500 usuarias.

### Riesgo de tromboembolismo venoso

Las estimaciones del riesgo se han derivado de la exposición sistémica y no se sabe de qué manera aplican a los tratamientos locales.

La THS se relaciona con un aumento de 1,3 a 3 veces del riesgo relativo de presentar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La incidencia de este tipo de acontecimiento es más probable en el primer año de tratamiento hormonal (ver sección 4.4). Se presentan los resultados de los estudios WHI:

### Estudios WHI: riesgo adicional de sufrir tromboembolismo venoso después de más de cinco años de uso

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en el grupo tratado con placebo durante más de 5 años	Cociente de riesgos e IC 95 %	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS
Sólo estrógeno oral*			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Asociación de estrógeno-progestágeno por vía oral			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

\* Estudio en mujeres sin útero.

### Riesgo de enfermedad de las arterias coronarias

Las estimaciones del riesgo se han derivado de la exposición sistémica y no se sabe de qué manera aplican a los tratamientos locales.

En las mujeres que usan terapia hormonal sustitutiva con estrógeno-progestágeno asociados después de los 60 años, hay un ligero aumento del riesgo de enfermedad de las arterias coronarias (ver sección 4.4).

### Riesgo de ictus isquémico

Las estimaciones del riesgo se han derivado de la exposición sistémica y no se sabe de qué manera aplican a los tratamientos locales.

El uso del tratamiento de estrógenos en monoterapia y la asociación con estrógenos y progestágenos guarda relación con un aumento de hasta 1,5 veces del riesgo relativo de sufrir un ictus isquémico. Durante el uso de la terapia hormonal sustitutiva no hay un aumento del riesgo de ictus hemorrágico.

Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del uso, pero como el riesgo inicial de sufrir un ictus depende, en gran medida, de la edad, el riesgo global de ictus en las mujeres que usan terapia hormonal sustitutiva aumentará con la edad (ver sección 4.4).

### Estudios WHI combinados: riesgo adicional de sufrir ictus isquémico\* después de más de cinco años de uso

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en el grupo tratado con placebo durante más de 5 años	Cociente de riesgos e IC 95 %	Casos adicionales por cada 1.000 de usuarias de THS durante más de 5 años
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

\* No se hizo ninguna diferenciación entre el ictus isquémico y el ictus hemorrágico.

Se han notificado otras reacciones adversas en relación con el tratamiento con estrógenos y progestágenos. Las estimaciones del riesgo se han derivado de la exposición sistémica y no se sabe de qué manera aplican a los tratamientos locales:

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo; eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Demencia probable después de los 65 años (ver sección 4.4)
- Enfermedad vesicular

### 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 solicita a los profesionales sanitarios que notifiquen las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

#### 4.9. Sobredosis

Estring está indicado para su uso por vía vaginal y la dosis de estradiol es muy baja. Por lo tanto, es improbable que se produzca una sobredosis, pero si se produce, el tratamiento es sintomático.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

**Grupo farmacoterapéutico: Estrógenos naturales y semisintéticos, monofármacos.**

Código ATC: G03C A03

Estring sistema de liberación vaginal es un anillo vaginal, que administra aproximadamente 7,5 microgramos cada 24 horas de 17  $\beta$ -estradiol, durante tres meses. Estring sólo es adecuado para el tratamiento de las molestias urogenitales causadas por una deficiencia estrogénica. Su perfil farmacocinético muestra que no es adecuado para las molestias posmenopáusicas que requieren una dosis sistémicamente activa de estrógeno (p. ej., síntomas vasomotores), ni es adecuado para la prevención de la osteoporosis.

El principio activo, 17 $\beta$ -estradiol sintético, es química y biológicamente idéntico al estradiol humano endógeno. El estradiol del anillo vaginal sustituye a la pérdida de producción de estrógeno en las mujeres menopáusicas y alivia los síntomas de la menopausia. Actúa localmente para restablecer el pH y eliminar o disminuir los síntomas y signos de deficiencia urogenital posmenopáusica de estrógenos.

Estring presuntamente aumenta las concentraciones locales deseadas de estradiol, mientras mantiene concentraciones plasmáticas sistémicas muy bajas y estables. Los datos de los ensayos clínicos de más de dos años de duración son limitados; por lo tanto, la duración máxima recomendada del tratamiento continuado es de dos años.

#### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas del estradiol en el ser humano son bien conocidas y están, en gran medida, en función de la magnitud en que la circulación sistémica capta el estradiol. Por lo tanto, los efectos clínicos de Estring vienen determinados por las características de liberación del sistema de liberación vaginal (anillo).

##### Absorción

Después de un breve valor máximo inicial, la liberación de estradiol de Estring es constante (7,5 microgramos cada 24 horas), durante al menos 90 días, según la ley de difusión de Fick. A consecuencia de la liberación inicial, las concentraciones plasmáticas máximas de estradiol llegan a 55 pg/ml ( $C_{max}$ ) en un plazo de 3 horas ( $T_{max}$ ), cuando la paciente coloca el primer anillo en la vagina atrófica, previamente no tratada. Este valor máximo inicial se disipa rápidamente y las concentraciones plasmáticas de estradiol vuelven a valores postmenopáusicos (definidos < 20 pg/ml) en un plazo de 4 horas y alcanzan un valor constante de aproximadamente 10 pg/ml o menos, en un plazo de dos o tres días. Este valor se mantiene durante todo el período de tratamiento de 90 días y es inferior a los valores de estradiol en el suero que se observan característicamente con el uso del tratamiento transdérmico con estrógenos (40 a 70 pg/ml, aproximadamente). No se dispone de datos sobre la biodisponibilidad absoluta de estradiol de Estring.

##### Distribución

La distribución de los estrógenos exógenos es parecida a la de los endógenos. Se sabe que los estrógenos circulantes, no fijados, modulan la respuesta farmacológica. Los estrógenos circulan en la sangre fijados

a la globulina de fijación de hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina. Existe un equilibrio dinámico entre las formas conjugada y no conjugada de estradiol y estrona, que sufren una interconversión rápida.

### Biotransformación

El estradiol se metaboliza principalmente en el hígado. Sus principales metabolitos son el estriol, la estrona y sus conjugados. La semivida plasmática del estradiol es de 1 a 2 horas. El aclaramiento plasmático metabólico varía entre 450 y 625 ml/min, por m<sup>2</sup>. Los metabolitos se excretan principalmente por los riñones, como glucurónidos y sulfatos. Los estrógenos también se someten a la circulación entero-hepática. La liberación vaginal de estrógenos evita el metabolismo de primer paso y hay una absorción sistémica limitada.

### Eliminación

En un estudio de fase I de 4 y 12 semanas de duración, la excreción urinaria de estradiol total en la orina de 24 horas después de la colocación del anillo vaginal de estradiol, fue de  $7,23 \pm 4,82$  nmoles y  $8,20 \pm 5,45$  nmoles, respectivamente.

### Linealidad/no linealidad

El estradiol sigue una cinética lineal aparente con concentraciones sistémicas de hasta 550 pmoles/l después de la administración del anillo vaginal que contiene dosis de 2 a 400 mg.

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

El perfil de toxicidad del estradiol es bien conocido. No hay datos preclínicos relevantes para el médico prescriptor que sean adicionales a los ya incluidos en otros apartados de la ficha técnica.

Los estudios sobre el elastómero de silicona indicaron que era atóxico en estudios *in vitro* y apirógeno, no irritante y no sensibilizante en pruebas *in vivo* a corto plazo. La implantación durante un tiempo prolongado indujo una encapsulación igual o inferior al testigo negativo (polietileno). Con el elastómero de silicona no se observó ninguna reacción tóxica ni formación de tumor.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Elastómero de silicona Q7-4735 A  
Elastómero de silicona Q7-4735 B  
Silicona fluida  
Sulfato de bario

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Período de validez**

2 años.

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

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

Cada sistema de liberación vaginal (anillo) está envasado individualmente en una bolsa rectangular, termosellada, consistente, de exterior a interior, en: poliéster / lámina de aluminio / polietileno de baja densidad. Cada bolsa se suministra con una muesca para desgarrar en un lado; la bolsa está a su vez en un envase de cartón.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Después del uso, el sistema de liberación vaginal (anillo) contiene todavía algo del principio hormonal activo, que puede ser perjudicial para el medio ambiente. Por lo tanto, el anillo usado se debe colocar dentro de la bolsa original o en una bolsa de plástico; luego, se debe sellar y desechar de manera segura. Los anillos usados no se deben tirar por el inodoro ni se deben colocar en sistemas de eliminación de desechos líquidos. 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**

Pfizer, S.L.  
Avda. de Europa 20-B,  
Parque Empresarial La Moraleja  
28108 Alcobendas (Madrid)

## **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

77867

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

Fecha de la primera autorización: Enero de 2014

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

12/2015

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