

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 (≥ 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.

Para los productos estrogénicos de aplicación vaginal cuya exposición sistémica al estrógeno se mantenga dentro del rango postmenopáusico normal (Estring sistema de liberación vaginal) no se recomienda la adición de un progestágeno (ver también sección 4.4).

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 los efectos de una atrofia vaginal, 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 han notificado casos raros de adhesión del anillo a la pared vaginal, lo que dificulta la extracción del anillo. Algunos casos han requerido la extracción quirúrgica de los anillos vaginales.

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;
- otoesclerosis.

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.

Para los productos estrogénicos de aplicación vaginal cuya exposición sistémica al estrógeno se mantenga dentro del rango postmenopáusico normal (Estring sistema de liberación vaginal), no se recomienda la adición de un progestágeno.

Por norma general, el tratamiento sustitutivo con estrógenos no se debe prescribir durante un tiempo superior a un año sin que se efectúe otra exploración física, incluida la exploración ginecológica.

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.

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. Si en cualquier momento del tratamiento aparece sangrado o manchado, se debe investigar la causa, que puede incluir la realización de una biopsia de endometrio, a fin de descartar una neoplasia maligna de endometrio.

La estimulación con estrógenos sin oposición puede provocar una transformación premaligna 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.

Los siguientes riesgos se han asociado a la terapia hormonal sustitutiva sistémica y afectan en menor medida a los productos estrogénicos de aplicación vaginal cuya exposición sistémica al estrógeno

permanece dentro del rango postmenopáusico normal. Sin embargo, deben ser considerados en caso de uso prolongado o repetido de este producto.

Cáncer de mama

La evidencia epidemiológica de un gran metaanálisis sugiere que no hay aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres sin antecedentes de cáncer de mama que toman dosis bajas de estrógenos aplicados por vía vaginal. Se desconoce si las dosis bajas de estrógenos vaginales estimulan la recurrencia del cáncer de mama.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más infrecuente que el cáncer de mama.

La evidencia epidemiológica de un amplio metaanálisis sugiere un riesgo ligeramente mayor en mujeres que toman terapia hormonal sustitutiva sistémica con estrógenos en monoterapia, que se manifiesta dentro de los 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento.

Tromboembolismo venoso

La THS sistémica 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 kg/m²), 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).

Enfermedad de las arterias coronarias

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 sistémica con estrógenos en monoterapia.

Ictus isquémico

El tratamiento sistémico 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).

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 T₄ (mediante inmunoanálisis en columna o radioinmunoanálisis) o la concentración de T₃ (mediante radioinmunoanálisis). Hay una disminución de la captación de resina de T₃, que refleja el aumento de la TBG. No hay ninguna alteración de las concentraciones de T₄ y T₃ 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, α -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 Estrin, se han observado tumores hepáticos benignos, e incluso en casos más excepcionales, tumores malignos que, en casos aislados, se traducen en hemorragia intraabdominal 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 intraabdominal.

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 Estrin.

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 antiinfecciosos (p. ej., rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). En la administración vaginal se evita el efecto de primer paso en el hígado, y, por lo tanto, los estrógenos aplicados por vía vaginal podrían verse menos afectados que las hormonas orales por los inductores enzimáticos.

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 Estrin (ver sección 4.4).

Población pediátrica

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda utilizar Estrin durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil. Si se produce un embarazo durante la medicación con Estrin, 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 teratogénicos ni fetotóxicos.

Lactancia

No se debe usar Estrin 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:

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10 | Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100 | Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000 |
|---|--|---|---|
| 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 [#] /ulceración vaginal [#] , adhesión vaginal [#] |

[#] Experiencia posterior a la comercialización

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

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10 | Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100 |
|--|---|---|
| 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 hepatobiliares | | 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 | |

Efectos de clase asociados a la THS sistémica

Los siguientes riesgos se han asociado con la THS sistémica y se aplican en menor medida a los productos estrogénicos de aplicación vaginal, cuya exposición sistémica al estrógeno permanece dentro del rango postmenopáusico normal

Cáncer de ovario

El uso de la THS sistémica se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de diagnóstico de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos describió un mayor riesgo de cáncer de ovario en mujeres que actualmente utilizan THS sistémica en comparación con mujeres que nunca han utilizado THS (RR 1,43, IC del 95% 1,31-1,56). Para mujeres de 50 a 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, esto significa aproximadamente 1 caso adicional por cada 2000 usuarias. En mujeres de 50 a 54 años de edad que no toman THS, aproximadamente 2 mujeres de cada 2000 serán diagnosticadas con cáncer de ovario durante un período de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS sistémica 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 | Tasa 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) |
| | | | |
| | | | |

* Estudio en mujeres sin útero.

Riesgo de enfermedad de las arterias coronarias

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

El uso de THS sistémica se asocia con un riesgo relativo hasta 1,5 veces mayor de ictus isquémico. No hay un aumento del riesgo de ictus hemorrágico durante el uso de la THS.

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 | Tasa 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 sistémico con estrógenos y progestágenos.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: cloasma, 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.

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

Tratamiento de los síntomas de deficiencia estrogénica vaginal: el estrógeno de aplicación vaginal alivia los síntomas de atrofia vaginal debido a la deficiencia de estrógeno en mujeres postmenopáusicas.

Estring sistema de liberación vaginal es un anillo vaginal, que administra aproximadamente 7,5 microgramos cada 24 horas de 17 β -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 β -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 atrofica, 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.

Metabolismo o 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 m². 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. Periodo 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
Fecha de la última renovación: 10/Julio/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2020

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/>