

Anexo III

Modificaciones de las secciones relevantes del resumen de las características del producto y el prospecto

Nota:

Las modificaciones de las secciones relevantes del resumen de las características del producto y prospecto son el resultado del procedimiento de arbitraje.

La información del producto puede ser actualizada posteriormente por las autoridades competentes de los Estados miembros, en colaboración con el Estado miembro de referencia, según proceda, de acuerdo con los procedimientos establecidos en el Capítulo 4 del Título III de la Directiva 2001/83/CE.

Parte A. - Medicamentos que contienen estradiol al 0,01 % p/p para uso tópico (según anexo I)

[La información actual sobre el producto se debe modificar (insertar, reemplazar o eliminar el texto, según corresponda) para reflejar el texto acordado que se facilita a continuación]

I. Resumen de las características del producto

Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

[El texto de la indicación se debe eliminar y reemplazar por el siguiente]

Tratamiento de la atrofia vaginal producida por deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas.

Sección 4.2 Posología y forma de administración

[Se debe insertar el texto siguiente para reemplazar el texto actual de esta sección]

Tanto al inicio como durante la continuación del tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, se debe utilizar la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo posible (ver también sección 4.4).

Vía de administración: crema para uso vaginal

[denominación de fantasía] se debe administrar con un aplicador.

Antes de acostarse, se inserta una dosis, correspondiente a un aplicador lleno (= 2 g de crema). En la primera semana de tratamiento, [denominación de fantasía] se aplica a días alternos, es decir, en intervalos de 48 horas y, posteriormente, dos veces por semana (dosis de mantenimiento). El aplicador se debe lavar con agua templada después de cada uso.

El tratamiento se puede iniciar cualquier día que resulte conveniente.

La duración máxima del tratamiento es de 4 semanas.

Se desconocen los efectos sobre la seguridad endometrial del tratamiento prolongado y los ciclos de tratamiento repetidos. Dado que durante el tratamiento con [denominación de fantasía] se produce una exposición sistémica, no se recomienda prolongarlo más allá de 4

semanas. Si los síntomas persisten después de 4 semanas, se deben tomar en consideración otros tratamientos alternativos.

Si se produjera hemorragia imprevista, el tratamiento con [denominación de fantasía] se debe suspender hasta aclarar la causa del sangrado (ver sección 4.4 sobre seguridad endometrial).

Si se olvida una dosis, se debe aplicar tan pronto como la paciente lo recuerde. No debe aplicarse una dosis doble.

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

Sección 4.3 Contraindicaciones

[Se debe insertar el texto siguiente para reemplazar el texto actual de esta sección]

[denominación de fantasía] no se debe utilizar en los casos siguientes:

- Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de cáncer de mama
- Diagnóstico actual o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio)
- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Diagnóstico actual o antecedentes de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver sección 4.4)
- Diagnóstico actual o reciente de enfermedad tromboembólica arterial (p. ej., angina, infarto de miocardio)
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas
- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de los excipientes
- Porfiria.

Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

[El texto aprobado actualmente en esta sección se debe eliminar y reemplazar por el texto siguiente]

Solo se debe instaurar la THS para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos cuando dichos síntomas afectan negativamente a la calidad de vida. En todos los casos se debe de realizar, al menos una vez al año, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de la THS, que solo se debe mantener mientras los beneficios superen a los riesgos.

[denominación de fantasía] no se debe utilizar en pacientes que estén recibiendo Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) sistémica.

Durante el tratamiento con [denominación de fantasía] se observa tras cada aplicación un aumento transitorio de los niveles plasmáticos de estradiol por encima del intervalo fisiológico propio de las mujeres posmenopáusicas. En consecuencia y por motivos de seguridad, la duración máxima del tratamiento se limita a 4 semanas. Se deben vigilar los posibles efectos sistémicos.

Reconocimiento/seguimiento médico

Antes de iniciar o reinstaurar el tratamiento hormonal, se debe realizar una anamnesis completa, tanto personal como familiar. En las exploraciones físicas (incluyendo pelvis y mamas) se tendrá en cuenta esta anamnesis, así como las contraindicaciones y precauciones de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan chequeos periódicos cuya naturaleza y frecuencia se adaptarán a cada mujer. Se debe informar a las mujeres sobre qué cambios en las mamas deben comunicar a su médico o enfermera. Deben realizarse exploraciones periódicas utilizando las técnicas de imagen adecuadas (p. ej., mamografía) de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas y adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

El perfil farmacocinético de [denominación de fantasía] indica que se produce una absorción sistémica de estradiol durante el tratamiento, en concentraciones transitorias situadas por encima de los niveles posmenopáusicos (ver sección 5.2). Sin embargo, al ser un producto de THS, debe tenerse en cuenta lo siguiente:

Situaciones que requieren supervisión

Si se produce o se ha producido previamente cualquiera de las situaciones siguientes, o si se ha agravado durante un embarazo o un tratamiento hormonal anterior, se debe vigilar estrechamente a la paciente. Se debe tener en cuenta que tales procesos pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con estrógenos, en particular:

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

Durante el tratamiento con [denominación de fantasía], tras cada aplicación se observa un aumento de los niveles plasmáticos de estradiol por encima del intervalo fisiológico propio de las mujeres posmenopáusicas. En consecuencia y por motivos de seguridad, la duración máxima del tratamiento se limita a 4 semanas. Se deben vigilar los posibles efectos sistémicos.

[denominación de fantasía] no se debe utilizar en pacientes que estén recibiendo terapia hormonal sustitutiva (THS) sistémica.

Motivos para la retirada inmediata del tratamiento

El tratamiento debe interrumpirse si se descubre una contraindicación, así como en las situaciones siguientes:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Aparición de cefalea migrañosa
- Embarazo

Hiperplasia y carcinoma endometriales

Las mujeres con el útero intacto que presenten hemorragias anómalas de etiología desconocida o las mujeres con el útero intacto que han sido tratadas previamente con estrógenos sin oposición se deben someter a una exploración minuciosa para descartar una hiperestimulación/neoplasia maligna endometrial antes de comenzar el tratamiento con [denominación de fantasía]

En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometriales aumenta cuando se administran estrógenos solos durante períodos de tiempo prolongados. El aumento notificado del riesgo de cáncer de endometrio entre las usuarias de estrógenos solos sistémicos varía de 2 a 12 veces, en comparación con las no usuarias, según la duración del tratamiento y la dosis de estrógeno. Tras interrumpir el tratamiento, el riesgo continúa elevado durante 10 años como mínimo.

La seguridad endometrial en el tratamiento de larga duración (más de 1 año) o el uso repetido de estrógenos de administración local vaginal es incierta. Por este motivo, antes de repetir un ciclo de tratamiento de 4 semanas con [denominación de fantasía], se debe reconsiderar el tratamiento, prestando especial atención a cualquiera de los síntomas de hiperplasia o carcinoma endometriales.

Si se produce hemorragia u oligometrorragia en cualquier momento del tratamiento, se deben investigar los motivos, incluso mediante biopsia endometrial para descartar una posible neoplasia maligna.

Se debe advertir a la mujer de que se ponga en contacto con su médico en caso de hemorragia u oligometrorragia durante el tratamiento con [denominación de fantasía].

La estimulación con estrógenos sin oposición puede inducir una transformación premaligna o maligna de los focos residuales de endometriosis. Por este motivo se aconseja precaución al utilizar este producto en mujeres sometidas a histerectomía a causa de una endometriosis, en especial si se sabe que presentan endometriosis residual.

El riesgo se ha estimado a partir de la exposición sistémica (THS) y no se sabe si puede aplicarse al tratamiento local.

Cáncer de mama

Las pruebas globales indican un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que siguen una THS combinada de estrógenos-progestágenos y posiblemente también una THS con estrógenos solos, que depende de la duración de la THS.

En el ensayo WHI no se observó un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que utilizan THS con estrógenos solos. En los estudios observacionales se ha notificado por lo general un pequeño incremento del cáncer de mama diagnosticado, que es sustancialmente inferior al encontrado para las combinaciones de estrógenos-progestágenos.

El riesgo suplementario se hace patente tras unos años de uso, pero vuelve al valor basal en algunos años (5 como máximo) después de la interrupción del tratamiento.

La relación entre el riesgo de cáncer de mama y el tratamiento con estrógenos por vía local vaginal es incierta.

La THS, especialmente la combinación estrógeno-progestágeno, incrementa la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede dificultar la detección radiológica del cáncer de mama.

El riesgo se ha estimado a partir de la exposición sistémica (THS) y no se sabe si se puede aplicar al tratamiento local.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. El uso prolongado (como mínimo 5-10 años) de productos de THS con estrógenos solos se ha asociado a un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario. Algunos estudios, incluido el ensayo WHI, indican que el uso prolongado de THS combinada puede conferir un riesgo similar o ligeramente inferior (ver sección 4.8).

La relación entre el riesgo de cáncer de ovario y el tratamiento con estrógenos por vía local vaginal es incierta.

El riesgo se ha estimado a partir de la exposición sistémica (THS) y no se sabe si puede aplicarse al tratamiento local.

Tromboembolia venosa

La THS se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tales episodios es más probable durante el primer año de la THS.

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

Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos son: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$),

embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición de TEV.

La relación entre la tromboembolia venosa y el tratamiento con estrógenos por vía local vaginal es incierta.

Como en todos los pacientes postoperados, se tendrán en cuenta las medidas profilácticas para prevenir la TEV tras las intervenciones quirúrgicas. Si se prevé una inmovilización prolongada tras una intervención quirúrgica programada, se recomienda interrumpir temporalmente la THS de 4 a 6 semanas antes. El tratamiento no se debería reinstaurar hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa.

A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a edad temprana, se les puede ofrecer la opción de un cribado, tras un cuidadoso asesoramiento respecto a sus limitaciones (solo una parte de los defectos trombofílicos se identifican en un cribado).

Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es "grave" (p. ej., deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos), la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya sigan un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y riesgos del uso de la THS.

Se debe interrumpir el tratamiento si aparece un cuadro de TEV. Debe indicarse a las mujeres que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej., tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

El riesgo se ha estimado a partir de la exposición sistémica (THS) y no se sabe si puede aplicarse al tratamiento local.

Cardiopatía isquémica (CI)

Los ensayos controlados aleatorizados no aportan pruebas de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin CI que hayan recibido terapia combinada con estrógenos-progestágenos o con estrógenos solos.

Los estudios aleatorizados y controlados no han encontrado un aumento del riesgo de CI en mujeres histerectomizadas que utilizan tratamiento con estrógenos solos.

El riesgo se ha estimado a partir de la exposición sistémica (THS) y no se sabe si se puede aplicar al tratamiento local.

Accidente cerebrovascular isquémico

La THS con estrógenos solos y combinada con estrógenos-progestágenos se asocia a un aumento de hasta 1,5 veces el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o el tiempo desde la menopausia. Sin embargo, puesto que el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en usuarias de THS aumenta con la edad.

La relación entre el accidente cerebrovascular isquémico y el tratamiento con dosis bajas de estrógenos por vía local vaginal es incierta.

El riesgo se ha estimado a partir de la exposición sistémica (THS) y no se sabe si puede aplicarse al tratamiento local.

Otros trastornos

Se debe vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca, ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos.

Durante la THS o el tratamiento con estrógenos, se deberá vigilar estrechamente a las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, dado que se han notificado casos raros de elevaciones importantes de los triglicéridos plasmáticos que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis.

Se desconoce la relación entre la hipertrigliceridemia preexistente y el tratamiento con dosis bajas de estrógenos por vía local vaginal.

Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que incrementa las hormonas tiroideas totales circulantes [como reflejan las mediciones del yodo conjugado con proteínas (PBI)], los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La captación de T3 por resina está disminuida, lo que refleja el aumento de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Otras proteínas de unión pueden también estar elevadas, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG), lo que elevará los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas pueden aumentar también (como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina o ceruloplasmina).

El uso de THS no mejora la función cognitiva. Del ensayo WHI se desprenden algunos indicios de un mayor riesgo de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada o con estrógenos solos de forma continua después de los 65 años.

Tras el uso de sustancias hormonales como las que contiene [denominación de fantasía] se han observado tumores hepáticos, benignos en casos raros y malignos en casos aún más raros, que han provocado casos aislados de hemorragia intraabdominal potencialmente mortal. Si la paciente se queja de dolor intenso en la región abdominal superior, si se observa hepatomegalia o se detectan signos de hemorragia abdominal, se debe contemplar un tumor hepático en el diagnóstico diferencial.

Nota:

El aplicador intravaginal puede provocar traumatismos locales menores, especialmente en mujeres con atrofia vaginal grave.

Para evitar posibles efectos adversos en la pareja, [denominación de fantasía] no se debe utilizar inmediatamente antes del coito ni como lubricante.

El uso de [denominación de fantasía] junto con productos a base de látex (como preservativos o diafragmas) puede reducir la eficacia de dichos productos y hacerlos menos fiables, ya que [denominación de fantasía] contiene excipientes (otros componentes, en especial estearatos).

El alcohol cetosteárilico puede provocar irritación cutánea local (p. ej., dermatitis de contacto).

Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

[El texto aprobado actualmente en esta sección se debe eliminar y reemplazar por el texto siguiente]

No se han realizado estudios de interacciones de [denominación de fantasía] con otros medicamentos.

Sin embargo, el metabolismo de los estrógenos puede aumentar por el uso concomitante de sustancias que se sabe actúan como inductoras de las enzimas que metabolizan medicamentos, en especial las enzimas del citocromo P450, tales como los antiepilépticos (p. ej., fenobarbital, fenitoína y carbamazepina) y los antiinfecciosos (p. ej., rifampicina, rifabutina, nevirapina y efavirenz).

Ritonavir y nelfinavir, aunque conocidos como inhibidores potentes, en cambio, presentan propiedades inductoras cuando se usan de forma concomitante con hormonas esteroideas. Las preparaciones de hierbas que contienen hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de estrógenos.

Clínicamente, un aumento del metabolismo de los estrógenos puede reducir su efecto y modificar el perfil de hemorragias uterinas.

Sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

[Se debe insertar el texto que aparece a continuación en esta sección y se debe eliminar el texto existente]

Embarazo

[denominación de fantasía] no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante la medicación con [denominación de fantasía], se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha sobre exposición fetal accidental a estrógenos no indican efectos teratógenos ni fetotóxicos.

Lactancia

[denominación de fantasía] no se debe utilizar durante la lactancia.

Sección 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

[Se debe insertar el texto que aparece a continuación en esta sección y se debe eliminar el texto existente]

Es improbable que [denominación de fantasía] tenga algún efecto sobre la vigilia o la coordinación.

Sección 4.8 Reacciones adversas

[Se debe insertar el texto que aparece a continuación en esta sección y se debe eliminar el texto existente]

Experiencia postcomercialización

Se han notificado las siguientes reacciones adversas relacionadas con [denominación de fantasía]:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Muy raras ($< 1/10.000$)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Irritación local leve y transitoria (p. ej., prurito, quemazón). Ligero flujo	Reacción de hipersensibilidad cutánea (eccema alérgico de contacto)

Las reacciones adversas siguientes se han relacionado con la terapia estrogénica oral o transdérmica (efectos de clase farmacológica):

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)	Poco frecuentes $> 1/1000$ a $< 1/100$ ($> 0,1\%$ y $< 1\%$)
Infecciones e infestaciones		Vaginitis, incluida candidiasis vaginal
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Cambios en la libido, alteraciones del comportamiento
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, meteorismo, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares		Colecistopatía
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Cloasma/melasma, hirsutismo, prurito, exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgias, calambres en las piernas	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hemorragia uterina anómala (hemorragia intercurrente/oligometrorragia), mastalgia, sensibilidad mamaria, aumento del tamaño de las mamas, secreción mamaria, leucorrea	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema
Exploraciones complementarias	Cambio de peso (aumento o disminución), aumento de los niveles de triglicéridos	

Riesgo de cáncer de mama

El riesgo se ha estimado a partir de la exposición sistémica y no se sabe si se puede aplicar al tratamiento local.

- Se ha notificado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama hasta de 2 veces en mujeres que siguen un tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos durante más de 5 años.

- Cualquier aumento del riesgo en usuarias del tratamiento con estrógenos solos es sustancialmente menor que el de las usuarias de combinaciones de estrógenos-progestágenos.
- El nivel de riesgo depende de la duración del tratamiento (ver sección 4.4).
- Se presentan a continuación los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor estudio epidemiológico (MWS).

Million Women Study: riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento

Intervalo de edad (años)	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante un período de 5 años*	Tasa de riesgo	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95 %)
		THS solo con estrógenos	
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
		Combinación de estrógenos-progestágenos	
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
* Tomado de las tasas de incidencia basales en países desarrollados. # Tasa de riesgo global. La tasa de riesgo no es constante, sino que aumenta con el incremento del tiempo de uso Nota: Puesto que la incidencia basal del cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.			

Estudios WHI en EE. UU.: riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años*	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95 %)
		Estrógeno solo (CEE)	
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		Combinación de estrógeno y progestágeno (CEE+MPA) ^{\$}	
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostró un riesgo mayor de cáncer de mama.

\$ Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían usado THS antes del estudio, no se observó un aumento del riesgo aparente durante los primeros 5 años de tratamiento. Tras 5 años, el riesgo fue mayor que en las no usuarias

Hiperplasia y carcinoma endometriales

En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometriales aumenta cuando se administran estrógenos solos durante períodos de tiempo prolongados. Ver secciones 4.2 y 4.4.

Cáncer de ovario

El riesgo se ha estimado a partir de la exposición sistémica y no se sabe si se puede aplicar al tratamiento local.

El uso prolongado de THS con estrógenos solos y combinada con estrógenos-progestágenos se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario. En el Million Women Study, 5 años de THS provocaron 1 caso adicional por 2.500 usuarias.

Riesgo de tromboembolia venosa

El riesgo se ha estimado a partir de la exposición sistémica y no se sabe si se puede aplicar al tratamiento local.

La THS se asocia con un riesgo relativo entre 1,3 y 3 veces mayor de tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tales episodios es más probable durante el primer año de la THS (ver sección 4.4). Se presentan a continuación los resultados de los estudios WHI.

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

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1.000 usuarias
Estrógeno oral solo*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Combinación oral de estrógeno y progestágeno			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Estudio en mujeres sin útero

Riesgo de cardiopatía isquémica

El riesgo se ha estimado a partir de la exposición sistémica y no se sabe si se puede aplicar al tratamiento local.

El riesgo de cardiopatía isquémica es ligeramente mayor en las usuarias de THS combinada con estrógenos-progestágenos de más de 60 años (ver sección 4.4).

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El riesgo se ha estimado a partir de la exposición sistémica y no se sabe si puede aplicarse al tratamiento local.

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

Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del tratamiento, pero dado que el riesgo basal está muy estrechamente relacionado con la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad (ver sección 4.4).

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

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1.000 usuarias durante 5 años
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y el hemorrágico

Se han notificado otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con estrógenos-progestágenos. El riesgo se ha estimado a partir de la exposición sistémica y no se sabe si puede aplicarse al tratamiento local.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular
- Demencia probable después de los 65 años (ver sección 4.4)
- Colecistopatía

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V*](#).

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Sección 4.9 Sobredosis

[Se debe insertar el texto siguiente en esta sección. Se debe eliminar el texto aprobado actualmente]

Se pueden producir reacciones adversas, como molestias gastrointestinales, náuseas, etc., tras la administración accidental o intencionada de grandes cantidades de [denominación de fantasía]. El tratamiento es sintomático.

Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas

[...]

[Se debe eliminar el texto siguiente de esta sección]

El principio activo de [denominación de fantasía] es 17 β -estradiol, una hormona sexual humana, al 0,01 % de concentración. El estradiol es el estrógeno natural más potente que actúa intracelularmente. Además de sus efectos hormonales específicos durante la etapa reproductiva, el estradiol también ejerce efectos característicos sobre la piel. A una concentración tópica o sistémica $\geq 0,01$ %, el estradiol dilata los capilares y activa la perfusión general de la sangre. Los estrógenos estimulan la proliferación celular epitelial de la región genital y las vías urinarias, e incrementan la síntesis de colágeno en la piel.

Al igual que otras hormonas esteroideas, el estradiol actúa directamente sobre la información genética (ADN) a través de receptores específicos. Así, el estradiol afecta a la transcripción (síntesis de ARN) y, por tanto, estimula la síntesis de proteínas específicas. También posee efectos no genómicos rápidos (transducción de señales).

[Se debe insertar el texto siguiente en esta sección.]

El principio activo, 17 β -estradiol sintético, es químicamente y biológicamente idéntico al estradiol humano endógeno.

El 17 β -estradiol endógeno induce y mantiene los caracteres sexuales femeninos primarios y secundarios. El 17 β -estradiol ejerce su efecto biológico a través de diversos receptores específicos de estrógenos. El complejo receptor-esteroide se une al ADN de las células e induce la síntesis de proteínas específicas.

La maduración del epitelio vaginal depende de los estrógenos. Los estrógenos aumentan el número de células superficiales e intermedias y reducen el número de células basales en los frotis vaginales.

Los estrógenos mantienen el pH vaginal cerca del valor normal (4,5), lo cual favorece el crecimiento de la flora bacteriana normal.

Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas

[Se debe insertar el texto que aparece a continuación. Se debe eliminar la sección aprobada actualmente]

Tras la administración vaginal, el estradiol se absorbe a través del epitelio y pasa al torrente circulatorio en concentraciones que superan transitoriamente los niveles posmenopáusicos.

Tras la administración de una dosis única de 2 g de [denominación de fantasía], equivalente a 200 μ g de E2, se midieron los valores siguientes: $AUC_{0-\infty} = 887,5$ pg/ml*h; $AUC_{0-tz} = 799,5$ pg/ml*h; $C_{\delta_{\text{máx}}} = 86,2$ pg/ml. La media geométrica de la semivida de E2 fue de 5,05 horas, con una elevada variabilidad interindividual. En otro estudio, las concentraciones séricas medias de estradiol basales y a día 31 (es decir, 36 h después de la administración de la medicación del estudio el día 29) fueron de 6,4 pg/ml y 15,1 pg/ml, respectivamente, en el grupo de [denominación de fantasía] y 4,4 pg/ml y 6,2 pg/ml, respectivamente, en el grupo placebo.

El estradiol se metaboliza rápidamente en el hígado y el tubo digestivo a estrona y después a estriol. La transformación de estradiol en estriol es irreversible. Alrededor del 95 % del estriol se excreta en la orina, principalmente en forma de glucurónidos.

Sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

[Se debe insertar el texto que aparece a continuación. Se debe eliminar la sección aprobada actualmente]

El 17 β -estradiol es una sustancia bien conocida. Los estudios no clínicos no han proporcionado datos adicionales relevantes para la seguridad clínica, aparte de los ya presentados en otras secciones del RCP.

Sección 6.5 Naturaleza y contenido del envase

[Se debe eliminar el texto siguiente de esta sección]

[...] y uso cutáneo en la zona genital externa.

II. Prospecto

[La actual información sobre el producto se debe modificar (insertar, reemplazar o eliminar el texto, según corresponda) para reflejar el texto acordado que se facilita a continuación]

1. Qué es [denominación de fantasía] y para qué se utiliza

[Se debe eliminar el texto siguiente en esta sección]

[denominación de fantasía] es una crema para uso vaginal que contiene estradiol.

[denominación de fantasía] se utiliza:

Para el tratamiento de los trastornos atróficos de la vagina y la vulva debidos a la falta de estrógenos, como vaginitis atrófica, dificultad para realizar el coito, estenosis (estrechamiento) vaginal y atrofia vulvar con sensación de quemazón y picor

[Se debe insertar el texto siguiente en esta sección.]

[denominación de fantasía] es una crema para uso vaginal que contiene estradiol.

- El estradiol es una hormona sexual femenina.
- Pertenecce a un grupo de hormonas llamadas estrógenos.
- Es idéntico al estradiol producido por los ovarios de la mujer.

[denominación de fantasía] pertenece al grupo de medicamentos de terapia hormonal sustitutiva (THS) de aplicación local.

Se utiliza para el alivio de los síntomas menopáusicos que afectan a la vagina, como sequedad o irritación. En términos médicos, esto se conoce como «atrofia vaginal». Está provocada por una disminución de los niveles de estrógenos en el cuerpo, lo cual se produce de forma natural tras la menopausia.

[denominación de fantasía] actúa sustituyendo los estrógenos que se producen normalmente en los ovarios de la mujer. Se introduce dentro de la vagina, de manera que la hormona se libera allí donde es necesaria. Esto puede aliviar las molestias vaginales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [denominación de fantasía]

[El texto aprobado actualmente en esta sección se debe eliminar y reemplazar por el texto siguiente]

Durante el tratamiento con [denominación de fantasía], se observa tras cada aplicación un aumento transitorio de los niveles plasmáticos de estradiol por encima del intervalo fisiológico propio de las mujeres posmenopáusicas. En consecuencia y por motivos de seguridad, la duración máxima del tratamiento con [denominación de fantasía] es de 4 semanas.

No utilice [denominación de fantasía] si está usando otros productos de THS como comprimidos, parches o gel de estrógenos para el tratamiento de los sofocos o la prevención de la osteoporosis.

Historial médico y revisiones periódicas

El uso de la THS presenta riesgos que deben tenerse en cuenta antes de decidir comenzar a usar o continuar usando [denominación de fantasía].

Antes de comenzar (o de volver a comenzar) la THS, el médico le preguntará por su historial médico y el de su familia. El médico podría decidir realizarle una exploración física, la cual podría incluir una exploración de las mamas o un examen interno, si es necesario.

Acuda a realizarse regularmente exploraciones mamarias, tal como le recomiende su médico.

No utilice [denominación de fantasía]

- Si es **alérgica** (hipersensible) al **estradiol** o cualquiera de los demás ingredientes de [denominación de fantasía] (indicados en la sección 6 Contenido del envase e información adicional)
- Si tiene o ha tenido **cáncer de mama**, o sospecha que puede tenerlo
- Si tiene o ha tenido **cáncer sensible a los estrógenos**, como cáncer del revestimiento del útero (endometrio), o sospecha que puede tenerlo
- Si sufre alguna **hemorragia vaginal de origen desconocido**
- Si tiene un **engrosamiento excesivo del revestimiento del útero** (hiperplasia endometrial) que no esté siendo tratado
- Si tiene o ha tenido un **coágulo sanguíneo en una vena** (trombosis), ya sea en las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolia pulmonar)
- Si padece algún **trastorno de la coagulación** (como deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina)
- Si tiene o ha tenido recientemente una enfermedad provocada por coágulos sanguíneos en las arterias, como **infarto de miocardio, accidente vascular cerebral o angina de pecho**
- Si tiene o ha tenido una **enfermedad del hígado** y los análisis de función hepática todavía no se han normalizado
- Si tiene un raro trastorno sanguíneo de transmisión hereditaria denominado «**porfiria**».

Si alguno de estos trastornos aparece por primera vez mientras está usando [denominación de fantasía], suspenda el tratamiento y consulte a su médico inmediatamente.

Tenga especial cuidado con [denominación de fantasía]

Antes de comenzar el tratamiento, informe a su médico si ha tenido alguna vez cualquiera de los problemas siguientes. Si es así, deberá acudir a revisiones periódicas con más frecuencia. [denominación de fantasía] está destinado para el tratamiento vaginal local de corta duración (4 semanas) y la absorción en sangre es baja. Por tanto, es menos probable que los trastornos indicados a continuación empeoren o reaparezcan durante el tratamiento con [denominación de fantasía].

- Asma
- Epilepsia

- Diabetes
- Cálculos en la vesícula biliar
- Presión arterial elevada
- Migraña o dolores de cabeza intensos
- Trastornos del hígado, como un tumor hepático benigno
- Crecimiento de focos de revestimiento uterino fuera del útero (endometriosis) o antecedentes de engrosamiento excesivo del revestimiento uterino (hiperplasia endometrial)
- Una enfermedad que afecta a la membrana del tímpano y a la audición (otosclerosis)
- Una enfermedad del sistema inmunitario que afecta a muchos órganos del cuerpo (lupus eritematoso sistémico, LES)
- Aumento del riesgo de sufrir un cáncer sensible a los estrógenos (como haber tenido una madre, hermana o abuela que hayan padecido un cáncer de mama)
- Antecedentes de formación de coágulos sanguíneos (ver «Coágulos sanguíneos en una vena (trombosis)»)
- Fibromas en el útero
- Un nivel muy alto de grasa en la sangre (triglicéridos)
- Retención de líquidos debido a problemas de corazón o riñón.

No utilice [denominación de fantasía] si está usando otros productos de THS como comprimidos, parches o gel de estrógenos para el tratamiento de los sofocos o la prevención de la osteoporosis.

Interrumpa el tratamiento con [denominación de fantasía] y consulte a su médico inmediatamente

Si nota cualquiera de los siguientes síntomas al utilizar la THS:

- Dolor de cabeza tipo migraña, que puede presentarse por primera vez
- Coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos (ictericia). Pueden ser síntomas de una enfermedad del hígado
- Un gran aumento de la presión arterial (con síntomas como dolor de cabeza, cansancio, mareos)
- Cualquiera de los trastornos mencionados en la sección «No utilice [denominación de fantasía]»

Si se queda embarazada

Si nota síntomas de un coágulo sanguíneo, como:

- inflamación con dolor y enrojecimiento de las piernas
- dolor súbito en el pecho
- dificultad para respirar

Para más información, ver «Coágulos sanguíneos en una vena (trombosis)».

Los riesgos siguientes se relacionan con los medicamentos de THS que circulan en la sangre. No se sabe si tales riesgos pueden asociarse también a los tratamientos administrados localmente como [denominación de fantasía].

THS y cáncer

Engrosamiento excesivo del revestimiento del útero (hiperplasia endometrial) y cáncer del revestimiento del útero (cáncer de endometrio)

Tomar durante mucho tiempo comprimidos de THS que contienen solo estrógenos puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer del revestimiento del útero (el endometrio). Se ignora si el uso durante largo tiempo (más de un año) o el uso repetido de productos con estrógenos de administración local vaginal entraña un riesgo similar.

Si sufre **hemorragia intercurrente o manchados**, normalmente no es preocupante, pero debe concertar una visita con su médico. Puede ser una señal de que el endometrio se ha engrosado.

Cáncer de mama

Las pruebas indican que una THS combinada con estrógenos-progestágenos y posiblemente también con estrógenos solos aumenta el riesgo de cáncer de mama. El riesgo adicional depende de la duración de la THS y resulta evidente en el transcurso de algunos años. Sin embargo, volverá al valor normal a los pocos años (como máximo 5) de haber suspendido el tratamiento.

En mujeres a las que se ha extirpado el útero y que utilizan THS con estrógenos solos durante 5 años no se observa aumento del riesgo de cáncer de mama o este es muy pequeño.

Comparación

En mujeres de 50 a 79 años que no toman THS, se diagnosticarán por término medio entre 9 y 14 casos de cáncer de mama por cada 1.000 mujeres en un período de 5 años. En mujeres de 50 a 79 años que toman THS con estrógenos-progestágenos durante 5 años, habrá entre 13 y 20 casos por cada 1.000 usuarias (es decir, de 4 a 6 casos adicionales).

Examine sus mamas regularmente. Acuda al médico si nota cualquier cambio, como:

- hoyuelos en la piel
- cambios en los pezones
- cualquier bulto que pueda ver o notar.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es raro. Se ha observado un ligero incremento del riesgo de cáncer de ovario en mujeres que han tomado THS como mínimo durante 5 a 10 años.

En mujeres de 50 a 69 años que no toman THS, se diagnosticarán por término medio 2 casos de cáncer de ovario por cada 1.000 mujeres en un período de 5 años. En mujeres que hayan tomado THS durante 5 años, se producirán entre 2 y 3 casos por cada 1.000 usuarias (es decir, 1 caso adicional).

Efecto de la THS sobre el corazón y la circulación

Coágulos sanguíneos en una vena (trombosis)

El riesgo de coágulos sanguíneos en las venas es aproximadamente de 1,3 a 3 veces superior en usuarias de THS que en no usuarias, especialmente en el primer año de tratamiento.

Los coágulos sanguíneos pueden ser graves y si uno de ellos llega a los pulmones, puede provocar dolor en el pecho, dificultad para respirar, síncope o incluso la muerte.

La probabilidad de padecer coágulos sanguíneos será mayor con el aumento de la edad y si interviene uno de los siguientes factores. En caso de que alguna de estas situaciones pueda aplicarse a usted, informe a su médico:

- no puede caminar durante un período de tiempo prolongado debido a una lesión, enfermedad u operación quirúrgica importante
- tiene un sobrepeso importante ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$)
- sufre un problema de coagulación sanguínea que necesita un tratamiento prolongado con medicación para prevenir los coágulos
- algún familiar cercano ha tenido alguna vez un coágulo sanguíneo en piernas, pulmones u otros órganos
- padece lupus eritematoso sistémico (LES)
- tiene cáncer.

Para ver los síntomas que provoca un coágulo sanguíneo, consulte el apartado «Interrumpa el tratamiento con [denominación de fantasía] y consulte a su médico inmediatamente».

Comparación

Se calcula que, durante un período de 5 años, por término medio de 4 a 7 de cada 1.000 mujeres en la cincuentena que no toman THS sufrirán un coágulo sanguíneo en una vena.

En las mujeres en la cincuentena que toman THS con estrógenos-progestágenos durante 5 años, habrá entre 9 y 12 casos por cada 1.000 usuarias (es decir, 5 casos adicionales).

En las mujeres en la cincuentena con el útero extirpado que toman THS con estrógenos solos durante 5 años, habrá entre 5 y 8 casos por cada 1.000 usuarias (es decir, 1 caso adicional).

Enfermedad cardíaca (infarto de miocardio)

No existen pruebas de que la THS ayude a prevenir el infarto de miocardio.

En las mujeres de más de 60 años que utilizan la THS con estrógenos-progestágenos existe un riesgo ligeramente superior de desarrollar enfermedades del corazón que en aquellas que no toman THS.

En las mujeres con el útero extirpado que toman THS con estrógenos solos, no aumenta el riesgo de desarrollar una enfermedad del corazón.

Accidente vascular cerebral

El riesgo de sufrir un accidente vascular cerebral es aproximadamente 1,5 veces superior en las usuarias de THS que en las no usuarias. El número de casos adicionales de accidente vascular cerebral debido al uso de THS aumentará con la edad.

Comparación

Se calcula que, durante un período de 5 años, por término medio 8 de cada 1.000 mujeres en la cincuentena que no toman THS sufrirán un accidente vascular cerebral. En las mujeres en la cincuentena que están tomando THS, el número de casos será de 11 por cada 1.000 usuarias durante un período de 5 años (es decir, 3 casos adicionales).

Otros trastornos

La THS no previene la pérdida de memoria. Existen algunos indicios de un mayor riesgo de pérdida de memoria en mujeres que comenzaron a usar THS después de los 65 años. Pida consejo a su médico.

Nota

El alcohol cetosteárilico puede provocar irritación local en la piel (p. ej., dermatitis de contacto).

No utilice [denominación de fantasía] inmediatamente antes del coito ni como lubricante, para prevenir posibles acontecimientos adversos en su pareja.

Tenga especial cuidado al usar [denominación de fantasía] junto con productos a base de látex (como preservativos o diafragmas), ya que contiene excipientes (otros componentes, en especial estearatos) que pueden reducir la eficacia de dichos productos y hacerlos menos fiables.

Si la piel de su vagina es muy frágil, tenga cuidado al insertar el aplicador.

Uso con otros medicamentos

No se han realizado estudios de interacciones de [denominación de fantasía] con otros medicamentos.

Embarazo y lactancia

[denominación de fantasía] solo se debe utilizar en mujeres postmenopáusicas. Si se queda embarazada, deje de usar [denominación de fantasía] y póngase en contacto con su médico. [denominación de fantasía] no se debe usar durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Sin efectos conocidos.

3. Cómo usar [denominación de fantasía]

[Se debe insertar el texto que aparece a continuación en esta sección y se debe eliminar el texto existente]

Utilice siempre [denominación de fantasía] siguiendo exactamente las instrucciones que figuran en este prospecto. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Instrucciones de posología, método y duración de la administración

La información que sigue deberá aplicarse, a menos que su médico le haya recetado [denominación de fantasía] de otra forma. Debe seguir siempre las instrucciones de uso; en caso contrario, [denominación de fantasía] podría no actuar adecuadamente.

Cómo usar [denominación de fantasía]

[denominación de fantasía] es una crema para uso vaginal.

La experiencia en el tratamiento de mujeres de más de 65 años es escasa.

Puede comenzar a usar [denominación de fantasía] el día que le resulte más conveniente.

[denominación de fantasía] debe administrarse con un aplicador.

Inserte el contenido de un aplicador lleno (= 2 g de crema) antes de acostarse. Durante la primera semana de tratamiento, [denominación de fantasía] se aplica en días alternos, es decir, en intervalos de 48 horas y, posteriormente, dos veces por semana (dosis de mantenimiento). El aplicador se debe lavar con agua templada después de cada uso. El tratamiento no debe superar las 4 semanas. No utilice el producto sobrante después de finalizar el ciclo de tratamiento.

[En esta sección se inserta el uso de la crema con el aplicador. Esta parte de la sección 3 no se ha modificado durante este procedimiento]

[...]

[Se debe insertar el texto siguiente después de la sección “Limpiar el aplicador después del uso”]

Si el aplicador está dañado, no lo utilice e informe al fabricante.

¿Durante cuánto tiempo debe utilizar [denominación de fantasía]?

[denominación de fantasía] no se debe utilizar durante más de 4 semanas.

No se sabe si la prolongación del tratamiento o los ciclos de tratamiento repetidos pueden provocar un engrosamiento del revestimiento del útero (hiperplasia endometrial) y cáncer de útero (cáncer de endometrio). Por tanto, no se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 4 semanas. Si los síntomas de atrofia vaginal persisten después de 4 semanas, se deben tomar en consideración otros tratamientos alternativos. Consulte a su médico.

Si presenta hemorragia intercurrente o manchados, debe interrumpir el uso de [denominación de fantasía]. Normalmente no es preocupante, pero debe concertar una visita con su médico.

Si usa más [denominación de fantasía] del que debe

Si utiliza demasiado [denominación de fantasía] en algún momento, puede sufrir efectos adversos como náuseas. Consulte a su médico o farmacéutico.

Si olvidó usar [denominación de fantasía]

No use una dosis doble de [denominación de fantasía] para compensar la dosis olvidada. Continúe con el tratamiento normalmente.

Si interrumpe el tratamiento con [denominación de fantasía]

Su médico le explicará los efectos de interrumpir el tratamiento y cuándo hacerlo. También comentará con usted otras posibilidades de tratamiento.

4. Posibles efectos adversos

[Se debe insertar el texto que aparece a continuación en esta sección y se debe eliminar el texto existente]

Al igual que todos los medicamentos, [denominación de fantasía] puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Para clasificar la frecuencia de los efectos adversos, se han utilizado las categorías siguientes:

Muy frecuentes:	más de 1 de cada 10 pacientes tratados
Frecuentes:	1 a 10 pacientes tratados de cada 100
Poco frecuentes:	1 a 10 pacientes tratados de cada 1.000
Raros:	1 a 10 pacientes tratados de cada 10.000
Muy raros:	menos de 1 de cada 10.000 pacientes tratados
Frecuencia no conocida:	no se puede determinar a partir de los datos disponibles

Poco frecuentes: puede producirse irritación local leve temporal (p. ej., picor, quemazón) y ligero flujo.

Muy raros: reacciones alérgicas.

El tratamiento con estrógenos por vía oral o transdérmica puede producir los siguientes efectos adversos:

- Enfermedad de la vesícula biliar
- Diversos trastornos de la piel:
 - o pigmentación de la piel, especialmente en la cara y el cuello, conocida como «paño del embarazo» (cloasma)
 - o nódulos de la piel rojizos y dolorosos (eritema nodular)
 - o erupción con úlceras o enrojecimientos en forma de diana (eritema polimorfo)

Frecuentes

Depresión, caída de cabello, dolor articular, calambres en las piernas, hemorragia uterina anómala, dolor o sensibilidad en las mamas, aumento del tamaño de las mamas, secreción mamaria, aumento o disminución de peso, aumento de los niveles de grasas sanguíneas (triglicéridos)

Poco frecuentes

Vaginitis, incluida infección genital causada por hongos, cambios en el impulso sexual, alteraciones del comportamiento, mareos, dolor de cabeza, migraña, ansiedad, intolerancia a las lentes de contacto, coágulos sanguíneos en una vena (trombosis), náuseas, hinchazón, dolor abdominal, hirsutismo, prurito, erupción cutánea, edema

Los efectos adversos siguientes se han relacionado también con la terapia estrogénica oral o transdérmica:

- cáncer de mama
- hiperplasia y carcinoma endometriales
- cáncer de ovario
- coágulos sanguíneos en las venas de las piernas o los pulmones (tromboembolia venosa)
- enfermedad cardíaca
- accidente vascular cerebral
- probable pérdida de memoria si se empieza la Terapia Hormonal Sustitutiva con más de 65 años de edad.

Para obtener más información sobre estos efectos adversos, ver la sección 2.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#)*. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Si cualquiera de los efectos adversos se convierte en grave o si experimenta cualquier efecto adverso no recogido en este prospecto, consulte con su médico o farmacéutico.

Parte B. - medicamentos que contienen estradiol al 0,005 % p/p y prednisolona al 0,4 % p/p

[La actual información sobre el producto se debe modificar (insertar, reemplazar o eliminar el texto, según corresponda) para reflejar el texto acordado que se facilita a continuación]

I. Resumen de las Características del Producto

Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas

[El texto de la indicación se debe eliminar y reemplazar por el siguiente]

Para el tratamiento inicial, de corta duración y por vía externa de enfermedades cutáneas agudas leves de la zona genital femenina externa que cursan con inflamación, quemazón y picor, para las cuales estén indicados los corticosteroides de baja potencia y el estradiol en pacientes postmenopáusicas.

Sección 4.2 Posología y forma de administración

[Se debe insertar el texto siguiente para reemplazar el texto actual en el párrafo relevante]

Aplicar [denominación de fantasía] una vez al día (aproximadamente 1 cm de crema) en una capa delgada, con ayuda de los dedos, sobre la piel afectada de la zona genital externa femenina y, a continuación, frotar suavemente.

La dosis máxima es de una vez al día.

[denominación de fantasía] no se debe aplicar intravaginalmente ni en otras partes de la zona genital interna.

En la mayoría de los casos [denominación de fantasía] se utiliza durante 2 o 3 semanas. No se recomienda la aplicación durante más de 4 semanas debido a la posible exposición sistémica al estradiol durante el tratamiento. Además, dado que [denominación de fantasía] contiene el corticosteroide prednisolona, puede producirse atrofia cutánea con el uso prolongado, además de una mayor exposición sistémica al estradiol.

[Se debe eliminar el texto siguiente en esta sección]

El médico decidirá la duración del tratamiento y si son necesarios otros tratamientos con una crema de altas dosis de estradiol sin corticosteroides, o bien una crema sin principios activos.

[Se debe insertar el texto siguiente en esta sección.]

[denominación de fantasía] no se debe utilizar en niñas ni adolescentes.

Sección 4.3 Contraindicaciones

[En esta sección debe figurar todo el texto siguiente]

[denominación de fantasía] no se debe utilizar en los casos siguientes:

- hipersensibilidad conocida al estradiol, la prednisolona, el alcohol cetosteárilico o cualquiera de los excipientes de [denominación de fantasía]
- diagnóstico actual o sospecha de tumores benignos o malignos dependientes de estrógenos (p. ej., liomioma uterino o cáncer de endometrio)
- antecedentes de tumores malignos dependientes de estrógenos
- hemorragia vaginal no especificada
- hiperplasia endometrial no tratada
- infecciones cutáneas en la zona genital externa causadas por bacterias, hongos o virus

Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

[Se debe insertar el texto que aparece a continuación en esta sección. El texto actual relevante debe modificarse en consonancia]

El tratamiento con [denominación de fantasía] solo se debe administrar si se realiza un seguimiento clínico. Si se produjera una hemorragia genital inesperada, se debe suspender el tratamiento e investigar la causa del sangrado mediante, por ejemplo, ecografía transvaginal y biopsia endometrial para excluir una hiperplasia o un tumor maligno del endometrio.

La estimulación con estrógenos sin oposición puede inducir una transformación premaligna de los focos residuales de endometriosis. Por este motivo, se aconseja precaución al utilizar este producto en mujeres sometidas a histerectomía a causa de una endometriosis, en especial si se sabe que presentan endometriosis residual.

[Se debe eliminar el texto siguiente en esta sección]

[denominación de fantasía] solo se debe utilizar con precauciones especiales y después de una cuidadosa evaluación clínica de los riesgos y beneficios, en los casos siguientes:

- antecedentes de tumores malignos dependientes de estrógenos
- tumores uterinos (liomioma, mioma uterino).

El uso prolongado de [denominación de fantasía] en zonas extensas de la piel solo debe hacerse manteniendo precauciones especiales, tras una cuidadosa evaluación clínica de los riesgos y beneficios, en caso de:

- endometriosis.

[Se debe insertar el texto que aparece a continuación en esta sección. El texto actual relevante debe modificarse en consonancia]

[denominación de fantasía] no se debe utilizar inmediatamente antes del coito ni como lubricante.

[Se debe eliminar el texto siguiente de esta sección]

Durante el uso prolongado, deben vigilarse los posibles efectos sistémicos. Como medida de precaución, [denominación de fantasía] no se debe utilizar en niñas ni adolescentes.

Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

[Se debe insertar el texto siguiente en esta sección.]

No se dispone de datos.

[Se debe eliminar el texto siguiente de esta sección]

Ninguna conocida.

Sección 4.8 Reacciones adversas

[Se debe insertar el texto que aparece a continuación en esta sección. El texto actual relevante debe modificarse en consonancia]

Se deben vigilar los posibles efectos adversos sistémicos, así como la atrofia cutánea. No se recomienda, por tanto, el uso prolongado (> 4 semanas).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Muy raras ($< 1/10.000$)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Irritación cutánea leve y transitoria (p. ej., quemazón, eritema).	Reacción de hipersensibilidad cutánea (eccema alérgico de contacto)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Oligometrorragia	

[...]

[Se debe insertar el texto siguiente en esta sección.]

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V*](#).

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas

[...]

Estradiol

[Se debe insertar el texto que aparece a continuación en esta sección. El texto actual relevante debe modificarse en consonancia]

Como uno de los principios activos, [denominación de fantasía] contiene 17 β -estradiol (0,005 %). El estradiol es el estrógeno natural más potente que actúa intracelularmente.

[Se debe eliminar el texto siguiente de esta sección]

Además de sus efectos hormonales específicos durante la etapa reproductiva, concentraciones mayores de estradiol también ejercen efectos característicos sobre la piel. A una concentración tópica o sistémica $\geq 0,01$ %, el estradiol dilata los capilares y activa la perfusión general de la sangre. Los estrógenos estimulan la proliferación celular epitelial de la región genital y las vías urinarias, e incrementan la síntesis de colágeno en la piel.

Al igual que otras hormonas esteroideas, tras administración sistémica el estradiol actúa directamente sobre la información genética (ADN) a través de receptores específicos. Así, el estradiol afecta a la transcripción (síntesis de ARN) y, por tanto, estimula la síntesis de proteínas específicas. También posee efectos no genómicos rápidos (transducción de señales).

[...]

Prednisolona

[Se debe insertar el texto que aparece a continuación en esta sección. El texto actual relevante debe modificarse en consonancia]

Conforme al actual sistema estándar de clasificación de los corticosteroides tópicos, es decir, poco potente (I), moderadamente potente (II), potente (III) y muy potente (IV), la prednisolona, estrechamente relacionada con la hidrocortisona natural (= cortisol), pertenece al primer grupo. Por tanto, es especialmente adecuada para el tratamiento de las dermatosis inflamatorias en zonas problemáticas, ya que tiene propiedades antiinflamatorias débiles, antialérgicas y antipruriginosas.

Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Estradiol

[Se debe insertar el texto que aparece a continuación en esta sección. El texto actual relevante debe modificarse en consonancia]

No se han llevado a cabo estudios sobre la absorción dérmica del estradiol de [denominación de fantasía] aplicado en la zona genital femenina externa.

[...]

II. Prospecto

[La actual información sobre el producto se debe modificar (insertar, reemplazar o eliminar el texto, según corresponda) para reflejar el texto acordado que se facilita a continuación]

1. Qué es [denominación de fantasía] y para qué se utiliza

[denominación de fantasía] es un medicamento que contiene estradiol y prednisolona.

Indicaciones terapéuticas (zonas de uso):

[El texto de la indicación se debe eliminar y reemplazar por el siguiente]

Para el tratamiento inicial, de corta duración y por vía externa de enfermedades cutáneas agudas leves de la zona genital femenina externa que cursan con inflamación, quemazón y picor, para las cuales estén indicados los corticosteroides de baja potencia y el estradiol, en mujeres postmenopáusicas.

[Se debe eliminar el texto siguiente]

La crema [denominación de fantasía] se utiliza en mujeres para el tratamiento de los trastornos atróficos de la vulva que pueden atribuirse a una falta de estrógenos, así como para tratar el liquen escleroso (comezón cutánea de larga duración) genital externo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [denominación de fantasía]

No utilice [denominación de fantasía]

[En esta sección debe figurar solamente todo el texto siguiente]

- si sabe que es alérgica (hipersensible) al estradiol, la prednisolona, el alcohol cetosteárilico o cualquiera de los excipientes de [denominación de fantasía]
- si tiene un tumor benigno o maligno sensible a estrógenos, como fibromas en el útero o cáncer de la capa que reviste el útero, o si sospecha que puede tenerlo
- si ha tenido alguna vez tumores malignos sensibles a estrógenos
- si sufre cualquier hemorragia vaginal de origen desconocido
- si presenta una hiperplasia endometrial no tratada (es decir, engrosamiento del revestimiento del útero)
- si sufre infecciones cutáneas de la zona genital externa causadas por bacterias, hongos o virus

Tenga especial cuidado con [denominación de fantasía]

[Se debe insertar el texto que aparece a continuación en esta sección. El texto actual relevante se debe modificar en consonancia]

- Solo debe utilizar [denominación de fantasía] bajo supervisión médica. En particular, si experimenta hemorragia genital inesperada, debe suspender el tratamiento con [denominación de fantasía] y consultar a un médico
- si sufre o ha sufrido endometriosis y se ha sometido a una histerectomía (extirpación del útero)
- cuando utilice [denominación de fantasía] al mismo tiempo que productos de látex (p. ej., preservativos o diafragmas). Este medicamento contiene compuestos inactivos (en especial estearatos) que pueden reducir la eficacia de dichos productos y hacerlos menos fiables.
- No debe utilizar [denominación de fantasía] inmediatamente antes del coito ni como lubricante.

[Se debe eliminar el texto siguiente]

Durante el uso prolongado, deben controlarse los posibles efectos sistémicos (aquellos que afectan al organismo en general).

Como medida de precaución, [denominación de fantasía] no debe utilizarse en niñas ni adolescentes.

[...]

3. Cómo usar [denominación de fantasía]

[...]

[Se debe insertar el texto que aparece a continuación en esta sección. El texto actual relevante se debe modificar en consonancia]

Aplicar una vez al día [denominación de fantasía] (una cantidad de pomada de aproximadamente 1 cm de longitud) en una capa delgada, con ayuda de los dedos, sobre la piel afectada de la zona genital externa femenina y, a continuación, frotar suavemente. [denominación de fantasía] no debe aplicarse intravaginalmente ni en otras partes de la zona genital interna.

La dosis máxima es de una vez al día.

En la mayoría de los casos [denominación de fantasía] se utiliza durante 2 o 3 semanas. No se recomienda el uso durante más de 4 semanas.

[Se debe eliminar el texto siguiente]

El médico decidirá la duración del tratamiento y si son necesarios otros tratamientos con una crema con dosis altas de estradiol sin corticosteroides o bien una crema sin principios activos.

[Se debe insertar el texto siguiente]

[denominación de fantasía] no debe utilizarse en niñas ni adolescentes.

[...]

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

[...]

[Se debe eliminar el texto siguiente]

En el uso prolongado (más de 4 semanas), deben controlarse los posibles efectos sistémicos (p. ej., dolor en el pecho) y la atrofia cutánea.

[...]

[Se debe insertar el texto siguiente]

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**^{*}. Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]