

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

17-BETA ESTRADIOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Estrógenos.
Código ATC: G03CA03.

3.1. Farmacodinamia

El principio activo, 17 β -estradiol, es idéntico química y biológicamente al estradiol endógeno humano. Sustituye la pérdida de producción de estrógenos que acontece durante la menopausia y alivia los síntomas de la menopausia. Los estrógenos previenen la pérdida de masa ósea consecuencia de la menopausia o la ooforectomía.

Como todas las hormonas esteroideas, los estrógenos ejercen sus efectos metabólicos intracelularmente.

En las células de los órganos efectores los estrógenos interactúan con un receptor específico formando un complejo que modula la transcripción genética y la posterior síntesis de proteínas. Estos receptores se han identificado en varios órganos como hipotálamo, hipófisis, vagina, uretra, útero, mamas e hígado y en osteoblastos.

Desde la menarquia hasta la menopausia, el estradiol se produce en los folículos ováricos principalmente y es el estrógeno más activo. Después de la menopausia, cuando los ovarios han dejado de funcionar, sólo se produce una pequeña cantidad de estradiol proveniente de la aromatización de la androstendiona y en menor medida de la testosterona por la enzima aromatasa, dando lugar a estrona y estradiol, respectivamente. La estrona es entonces transformada en estradiol por la enzima 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Ambas enzimas prevalecen en grasa, hígado y tejido muscular.

3.2. Farmacocinética

Absorción y distribución

Tras la administración oral de 17 β -estradiol, se produce una rápida absorción en el tubo digestivo. Sufrir un intenso metabolismo de primer paso en el hígado y otros órganos entéricos y alcanza una concentración máxima en plasma aproximadamente de 35 pg/mL (intervalo de 21 a 25 pg/mL) entre 5 y 8 horas después. La vida media del 17 β -estradiol es aproximadamente de 12 a 14 horas. Circula unido a SHBG (37%) y a albúmina (61%) y solo del 1% al 2%, aproximadamente, queda libre.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Biotransformación y eliminación

El metabolismo del 17 β -estradiol se produce principalmente en el hígado y el intestino, pero también en otros órganos diana, e implica la formación de metabolitos menos activos o inactivos, como estronas, catecolestrógenos y diversos sulfatos de estrógenos y glucurónidos de estrógenos.

El estradiol es conjugado en el hígado por la formación de sulfato y glucurónido y, como tal, se excreta por vía renal en forma biológicamente inactiva. Algunos de los conjugados solubles en agua son excretados a través de la vía biliar, y en parte reabsorbida después de la hidrólisis en el tracto intestinal. Esta circulación enterohepática contribuye a mantener los niveles de estradiol.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

La toxicidad aguda de los estrógenos es baja. Debido a las marcadas diferencias entre especies animales y entre los animales y los seres humanos, los resultados preclínicos tienen un valor limitado para predecir el efecto de la administración de estrógenos en seres humanos.

Los estudios en animales han mostrado efectos letales embrionarios del estradiol o valerato de estradiol incluso con dosis relativamente bajas; se observaron malformaciones de las vías urogenitales y feminización de los fetos macho.

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

4. INDICACIONES

Terapia de reemplazo hormonal.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis usual

Un comprimido (1 mg) diario durante 28 días.

5.2. Modo de empleo o forma de administración

Se debe tomar 1 comprimido diario por vía oral, sin interrupción y preferentemente a la misma hora cada día.

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

Si la respuesta después de 3 meses no es suficiente para el alivio de los síntomas, podría estar indicado el cambio a un producto combinado con una dosis más alta.

En mujeres con amenorrea y sin terapia de reemplazo hormonal (TRH) o en mujeres que cambian de otro producto de TRH combinada continua, el tratamiento con estradiol puede

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

comenzarse cualquier día que convenga. En mujeres que cambian de un régimen de TRH secuencial, el tratamiento debe comenzar inmediatamente después de haber finalizado la hemorragia. Si la paciente ha olvidado tomar un comprimido, deberá tomarlo tan pronto como sea posible dentro de las 12 horas siguientes. Si han transcurrido más de 12 horas, el comprimido deberá desecharse. El olvido de una dosis puede aumentar la probabilidad de sufrir hemorragias y pérdidas de sangre.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($>1/10$)
- Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$)
- Poco frecuentes ($>1/1000$, $<1/100$)
- Raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Candidiasis genital.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica, angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Retención de líquidos.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Depresión, nerviosismo, cambios de humor, insomnio.

Poco frecuentes: Migraña, vértigo.

Raras: Parestesia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náusea, dispepsia, diarrea, dolor, distensión abdominal, flatulencias.

Poco frecuentes: Vómito

Raras: Litiasis biliar.

Trastornos cardiacos

Raras: Tromboembolismo venoso superficial y profundo, embolismo pulmonar.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipertensión arterial.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Reacciones en el sitio de aplicación, eritema.

Frecuentes: Acné, secreción, prurito, sequedad de la piel.

Poco frecuentes: Decoloración de la piel, alopecia, hirsutismo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Miastenia, calambres en miembros inferiores.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Tensión y dolor en las mamas, dismenorrea, alteraciones menstruales.

Frecuentes: Aumento de tamaño de las mamas, menorragia, leucorrea, sangrados vaginales irregulares, espasmos uterinos, vaginitis, hiperplasia endometrial.

Raras: Leiomioma uterino, quistes paratubulares, pólipos endocervicales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Dolor, dolor de espalda, astenia, edema periférico, variaciones de peso.

Raras: Cambios en la libido, reacciones alérgicas.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Aumento de las transaminasas.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: www.inhrr.gob.ve.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias que se conoce que inducen los enzimas metabolizadores de fármacos, específicamente los enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivantes: fenobarbital, fenitoina, carbamazepina. Así mismo con meprobamato, fenilbutazona y antiinfecciosos como rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Los inhibidores potentes de los enzimas del citocromo P450 como los inhibidores de la proteasa: ritonavir y nelfinavir, que, por el contrario, muestran propiedades inductoras cuando se utilizan de forma concomitante con hormonas esteroideas.

Preparaciones a base de plantas medicinales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) también pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos.

Clínicamente, un aumento en el metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede traducirse en una reducción de sus efectos y en cambios en el patrón de los sangrados uterinos. La administración transdérmica de TRH evita el efecto de primer paso hepático, y, por lo tanto, la aplicación transdérmica de estrógenos puede estar menos afectada por los medicamentos inductores enzimáticos que la administración oral de hormonas.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Las pacientes que reciben terapia hormonal sustitutiva deben ser evaluadas periódicamente con exámenes mamarios y recibir instrucciones para que puedan llevar a cabo el autoexamen de mamas, ya que se ha reportado aumento de la incidencia de cáncer de mamas en pacientes que reciben estrógeno por periodos prolongados.

Ante la aparición de pérdida de la visión, edema de papila, lesiones vasculares retinianas, diplopía, migraña, manifestaciones clínicas de flebitis y tromboflebitis, debe suspenderse el tratamiento con este producto.

Con el tratamiento estrogénico se ha observado un incremento en el riesgo de carcinoma de endometrio en mujeres post-menopáusicas que no usan terapia combinada con progestágenos. Se debe usar con precaución en pacientes con asma, epilepsia, migraña, insuficiencia cardíaca y/o renal.

En pacientes no histerectomizadas los estrógenos deben combinarse con un régimen de progestágenos durante al menos los últimos 12- 14 días de cada ciclo.

Si durante la terapéutica hormonal sustitutiva se presenta hemorragia genital irregular (metrorragia) debe efectuarse biopsia endometrial.

En mujeres con terapia hormonal sustitutiva, debe vigilarse la aparición de síntomas y signos de etiología hepatobiliar.

La omisión de una dosis en mujeres no histerectomizadas puede aumentar la probabilidad de manchado y hemorragias intermitentes.

En pacientes con insuficiencia de lactasa. Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la TRH sólo debe iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la TRH solamente debe mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

Se recomiendan exámenes médicos regulares durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de las condiciones de cada mujer.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se deberá siempre considerar la administración de la menor dosis y la duración de tratamiento más corta.

Las mujeres histerectomizadas que requieren terapia hormonal postmenopáusica deberán recibir tratamiento sustitutivo con estrógenos solos a no ser que exista un diagnóstico de endometriosis.

Por prudencia, se tendrá cuidado en las siguientes patologías: Valvulopatías, trastornos del ritmo, trombogénesis, trastornos cerebrovasculares, patología ocular de origen vascular.

Se deberá suspender inmediatamente el tratamiento si aparece cualquiera de las siguientes situaciones: ictericia o deterioro de la función hepática, aumento significativo de la presión arterial, dolor de cabeza de tipo migrañoso y embarazo.

8.2. Embarazo

Estradiol no debe utilizarse durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con Estradiol, éste debe interrumpirse inmediatamente. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha en los que se refería una exposición fetal inadvertida a estrógenos no mostraron efectos teratogénos o fetotóxicos.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Estradiol no está indicado durante la lactancia.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Cáncer de mama conocido o sospechado.

Tumores malignos estrógeno-dependientes conocidos o sospechados.

Hemorragia genital no diagnosticada.

Hiperplasia endometrial no tratada.

Tromboembolismo venoso idiopático actual o previo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).

Episodios tromboembólicos arteriales activos o recientes (ej. angina, infarto de miocardio).

Enfermedad hepática aguda o historia de enfermedad hepática.

Intolerancia hereditaria a la galactosa o problemas de absorción de glucosa o galactosa.

Porfiria.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

En caso de sobredosificación, se observan los siguientes efectos: tensión dolorosa de los senos, edema abdomino-pelvico, ansiedad, nerviosismo, agresividad, náusea y vómitos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10.2. Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: ORAL

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Junio de 2022