

## COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ABSORLENT® MATRIX 25: estradiol (D.C.I.), 0,75 mg (permitiendo la liberación controlada de 25 mg/día), por parche transdérmico de 11 cm<sup>2</sup>.  
ABSORLENT® MATRIX 50: estradiol (D.C.I.), 1,5 mg (permitiendo la liberación controlada de 50 mg/día), por parche transdérmico de 22 cm<sup>2</sup>.  
ABSORLENT® MATRIX 100: estradiol (D.C.I.), 3,0 mg (permitiendo la liberación controlada de 100 mg/día), por parche transdérmico de 44 cm<sup>2</sup>. La liberación de la sustancia activa se mantiene durante 4 días.

## FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

## DATOS CLÍNICOS

### Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los signos y síntomas de déficit estrogénico debido a la menopausia, natural o provocada quirúrgicamente, por ejemplo, sofocos, sudoración nocturna, trastornos urogenitales (vulvovaginitis atrófica) y pérdida de sustancia ósea que puede provocar osteoporosis. En las pacientes con útero intacto, el estrógeno siempre deberá complementarse con la administración secuencial de un progestágeno.

### Posología y forma de administración

ABSORLENT® MATRIX se aplicará dos veces por semana, es decir, el parche deberá cambiarse cada 3 ó 4 días. El tratamiento suele iniciarse con un parche de ABSORLENT® MATRIX 50. A continuación la dosis se adaptará individualmente; signos como aparición de tensión en los senos, metrorragias, retención de líquidos o flatulencia (si persisten durante más de 6 semanas) indican en general que la dosis es demasiado elevada y debe reducirse. Si la dosis elegida no es, por el contrario, suficiente para eliminar los signos y síntomas de la deficiencia estrogénica deberá aumentarse. Para el tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse la dosis mínima eficaz. Se recomienda ABSORLENT® MATRIX 50 o ABSORLENT® MATRIX 100 para prevenir la pérdida ósea. Se aplicará ABSORLENT® MATRIX 25 solamente a las pacientes que no toleren dosis más altas. Los datos epidemiológicos sugieren que la estrogenoterapia administrada durante un mínimo de 5 años en el climaterio reduce las fracturas de cadera y de Colles subsiguientes en un 50% aproximadamente y las fracturas vertebrales hasta en un 90%. ABSORLENT® MATRIX puede administrarse tanto en terapia continua como cíclica.

Administración continua: aplicación ininterrumpida 2 veces por semana.

Administración cíclica: tratamiento de 3 semanas seguido de un intervalo de una semana sin medicación. En pacientes con útero intacto, la terapia estrogénica deberá siempre complementarse con la administración secuencial de un progestágeno según la pauta siguiente. En terapia continua se recomienda tomar el progestágeno (p. ej., 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, 5 mg de noretisterona, 1-5 mg de acetato de noretisterona o 20 mg de didrogestrona al día) durante 10-14 días (preferentemente 12 días) de cada mes. En terapia cíclica se recomienda tomarlo en los últimos 12 días de cada periodo de 3 semanas, de manera que la 4a semana de cada ciclo quede exenta de medicación. En ambos casos, suele producirse una hemorragia por privación a los 12 días de administrar el progestágeno.

### Contraindicaciones

Carcinoma de mama o endometrio; endometriosis; sangrado vaginal de origen desconocido; lesión hepática grave; tromboflebitis activa o procesos tromboembólicos; hipersensibilidad a los estrógenos o a los componentes de este producto; embarazo y lactancia.

### Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Advertencias:

Las aplicaciones tópicas pueden producir una sensibilización por contacto. Aunque ésta es extremadamente rara, las pacientes que desarrollen sensibilización por contacto a cualquiera de los componentes del parche han de ser advertidas de que puede producirse una reacción grave de hipersensibilidad con el uso prolongado de los mismos. La monoterapia prolongada con estrógenos aumenta el riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio en mujeres postmenopáusicas, si no es complementada con la administración secuencial de un progestágeno (ver Posología y forma de administración).

#### Precauciones:

Como con cualquier terapia a base de hormonas sexuales, ABSORLENT® MATRIX sólo se prescribirá después de un reconocimiento médico general y ginecológico a fondo, y tras excluir cualquier patología orgánica de endometrio y cáncer de mama. En las pacientes bajo tratamiento prolongado, el examen médico y ginecológico, incluyendo exploración de endometrio, deberá repetirse a intervalos regulares. La mayoría de estudios no han mostrado una asociación entre las dosis usuales de la terapia sustitutiva con estrógenos y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. En algunos de ellos se ha descrito un ligero incremento de este riesgo en mujeres que siguieron este tratamiento durante periodos prolongados (más de cinco años). Aunque se desconocen los efectos de la terapia combinada estrógeno-progestágeno, la experiencia actual indica que los progestágenos no influyen significativamente en el riesgo del cáncer de mama en este tipo de pacientes. Se recomienda que en el tratamiento prolongado se valoren, en cada caso, los beneficios potenciales frente a los posibles riesgos. Las mujeres que reciban este tratamiento, en particular las que padezcan enfermedad fibroquística de las mamas o tengan antecedentes familiares de cáncer de mama (parientes en primer grado), deberían ser sometidas regularmente a exámenes de las mamas y ser instruidas para que lo hagan ellas mismas. Se aconseja efectuar una mamografía antes de iniciar la terapéutica y repetirla después a intervalos regulares. Deberán asimismo especialmente controladas las pacientes con leiomioma uterino, el cual puede aumentar de tamaño durante la terapia con estrógenos. Dado que una sobredosis estrogénica puede provocar retención hídrica, las pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión, trastornos de las funciones hepática o renal, epilepsia o migraña deberán ser especialmente . Se recomienda un especial seguimiento en mujeres con antecedentes familiares de procesos tromboembólicos y en aquellas que lo presentaron durante el embarazo o con el uso de estrógenos. Se recomienda precaución en mujeres con historial de ictericia relacionada con estrógenos. En pacientes con ictericia colestática se interrumpirá el tratamiento hasta que se haya investigado la causa. Aunque las observaciones realizadas hasta el momento sugieren que los estrógenos, inclusive el estradiol transdérmico, no altera el metabolismo de los hidratos de carbono, se recomienda vigilar estrechamente a las pacientes diabéticas al inicio del tratamiento.

### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los preparados inductores de enzimas microsomales hepáticas, p. ej., barbituratos, hidantoínas, carbamazepina, meprobamato, fenilbutazona o rifampicina pueden reducir la actividad de los estrógenos y progestágenos. Se desconoce la magnitud de esta interacción cuando se administran transdérmicamente.

### Embarazo y lactancia

No deberá utilizarse ABSORLENT® MATRIX durante el embarazo y la lactancia.

### Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han descrito.

### Reacciones adversas

Frecuencia estimada: frecuentes >10%, ocasionales 1-10%, raros 0,001-1%, casos aislados <0,001%.

#### Piel y anexos:

Frecuentes: eritema transitorio e irritación en el punto de aplicación con o sin prurito.

Casos aislados: dermatitis alérgica de contacto, pigmentación postinflamatoria reversible, prurito generalizado y exantema.

#### Tracto urogenital:

Frecuentes: metrorragias (normalmente son signo de sobredosificación de estrógenos). (Si el estrógeno se combina adecuadamente con un progestágeno, aparece regularmente una pequeña hemorragia similar a la del ciclo menstrual normal).

El tratamiento estrogénico de ABSORLENT® MATRIX, como cualquier otra terapia estrogénica, puede provocar una hiperplasia de endometrio si no se complementa adecuadamente con un progestágeno.

#### Sistema endocrino:

Frecuentes: tensión mamaria (signo de efecto estrogénico, signo de sobredosificación).

#### Tracto gastrointestinal:

Ocasionales: náuseas, dolor cólico, flatulencia.

Casos aislados: deterioro asintomático de la función hepática, ictericia colestática.

#### Sistema nervioso central:

Ocasionales: cefaleas, migraña.

#### Raros: vértigos.

#### Sistema cardiovascular:

Casos aislados: procesos tromboembólicos, exacerbación de las venas varicosas, aumento de la presión arterial.

#### Diversos:

Raros: edema y/o variaciones de peso, dolor en las piernas (no asociado a enfermedad tromboembólica y generalmente transitorio con una duración de 3-6 semanas). Si los síntomas persisten, reducir la dosis de estrógeno.

Casos aislados: reacciones anafilactoides (algunas de las pacientes presentaban antecedentes de alergia o trastornos de tipo alérgico).

### Sobredosificación

Dada la forma de administración, es improbable que se produzca una sobredosificación, pero en caso necesario puede contrarrestarse rápidamente retirando el parche. Síntomas de sobredosificación serían la aparición, sola o combinada, de tensión mamaria, metrorragia, retención de fluidos o flatulencia.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El parche es una hoja delgada, plana y multilaminada, cuadrada con ángulos redondeados, sobre una hoja desprendible de mayor tamaño. La matriz fármaco/adhesivo, cubierta por una lámina protectora de poliéster, está en contacto directo con la piel. El estradiol, procedente de la matriz adhesiva, atraviesa la piel y pasa directamente a la sangre. La liberación se mantiene durante 4 días.

### Propiedades farmacodinámicas

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 estimula la síntesis de DNA y proteínas. Estos receptores se han identificado en varios órganos como hipotálamo, hipófisis, vagina, uretra, útero, mamas, hígado y osteoblastos. En las mujeres, desde la menarquía hasta la menopausia, el estradiol se produce en los folículos ováricos principalmente y es el estrógeno más activo a nivel de receptor. 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<sub>β</sub>-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Ambas enzimas prevalecen en grasa, hígado y tejido muscular. En muchas mujeres el cese de la producción de estradiol ovárico provoca inestabilidad vasomotora y termorreguladora (sofocos), trastornos del sueño y atrofia progresiva del aparato urogenital que pueden ser eliminados en gran parte mediante la terapia estrogénica sustitutiva. Mediante esta terapia, preferiblemente iniciada en los primeros años de la menopausia puede prevenirse también la osteoporosis, particularmente de la columna vertebral, caderas y muñecas, debida a la pérdida de sustancia ósea inducida por la deficiencia estrogénica. La terapia transdérmica con ABSORLENT® MATRIX aporta el estrógeno fisiológico, estradiol, de forma inalterada directamente a la sangre. ABSORLENT® MATRIX aumenta las concentraciones de estradiol a niveles similares a los de la primera mitad de la fase folicular y las mantiene durante el periodo de aplicación de 3-4 días. En el plasma se produce un aumento correspondiente del cociente de concentraciones estradiol (E2)/ estrona (E1) desde 1:5-1:2 aproximadamente 1:1, es decir a valores similares a los registrados antes de la menopausia en mujeres con funcionamiento normal de los ovarios. De este modo ABSORLENT® MATRIX proporciona una sustitución fisiológica de estrógenos. Después de la aplicación de estradiol transdérmico durante 28 días, no se observó ningún efecto sobre las concentraciones o la actividad de los factores de coagulación sanguínea: fibrinopéptido A, fibrinógeno de elevado peso molecular y antitrombina III. Tampoco se produjeron cambios en las concentraciones del sustrato de renina circulante o en las globulinas fijadoras de hormonas sexuales, de tiroxina y de cortisol. En cambio, se vio, tan sólo después de 3 semanas de tratamiento, una reducción de dosis dependiente en la excreción urinaria de calcio e hidroxiprolina.

Se ha observado un aumento de la concentración de las HDL tras tratamiento continuo con estradiol transdérmico permitiendo la liberación controlada de 100 mg/día durante 24 semanas. Independientemente de la vía de administración, las dosis de estrógeno requeridas para aliviar los síntomas de la menopausia y conservar la masa ósea son también un potente estímulo para la mitosis y la proliferación del endometrio. Los estrógenos sin oposición elevan la incidencia de hiperplasia de endometrio y el riesgo de carcinoma de endometrio. Tras un año de estrogenoterapia sin progestágeno, se observó hiperplasia de endometrio hasta en un 57% de biopsias. Ello ocurre también con una estrogenoterapia transdérmica sin oposición, en concreto con las dosis más altas se ha observado una tasa de hiperplasia elevada.

### Propiedades farmacocinéticas

Las concentraciones séricas de estradiol alcanzan el estado estacionario en el transcurso de las 8 h. siguientes a la aplicación del parche de ABSORLENT® MATRIX 50 y se mantienen estables durante 4 días. Durante el tratamiento continuado de mujeres postmenopáusicas con ABSORLENT® MATRIX 50 y 100, 2 veces por semana durante 12 semanas, las concentraciones plasmáticas medias de estradiol aumentaron en 50 pg/ml y 98 pg/ml, respectivamente, por encima de sus valores basales al final de la fase de tratamiento, sin que se produjera acumulación aparente en los niveles de estradiol. Las concentraciones plasmáticas de estradiol vuelven al valor basal dentro de las 24 h. siguientes a la retirada del parche. Estradiol: la semivida de eliminación del estradiol del plasma es aproximadamente de 1 h. El aclaramiento metabólico en plasma fluctúa entre 650-900 l/(día·m<sup>2</sup>). El estradiol se metaboliza principalmente en el hígado. Sus metabolitos más importantes son estriol, estrona y sus conjugados (glucoronidos y sulfatos); éstos son mucho menos activos que el estradiol. La mayoría de los conjugados se excretan en la orina. Los metabolitos del estrógeno sufren también circulación enterohepática.

### Datos preclínicos sobre seguridad

La farmacología, farmacocinética y toxicología del estradiol se hallan ampliamente referenciadas bibliográficamente, por lo que no son necesarios nuevos estudios en animales. Los datos publicados no revelan efectos desfavorables respecto

al uso clínico de ABSORLENT® MATRIX. Por este motivo los estudios toxicológicos de ABSORLENT MATRIX se limitaron principalmente a la valoración del riesgo de irritación dérmica por el parche. En los ensayos realizados en animales se ha determinado que la tolerancia local y la toxicidad observada con los componentes de ABSORLENT MATRIX son muy bajos o específicamente relacionados con una de las especies estudiadas (conejos).

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

### **Relación de excipientes**

Durotak, palmitato de isopropilo, polietilentereftalato, etilenvinilacetato, capa de silicona en la parte interna de la hoja desprendible, la cual se desecha antes de la aplicación.

### **Incompatibilidades**

La exposición de los parches de ABSORLENT® MATRIX a la luz ultravioleta provoca la degradación del estradiol. Los parches no deberán, por lo tanto, exponerse a la luz solar. Se aplicarán inmediatamente después de extraerlos del sobre, sobre zonas cutáneas cubiertas por ropa.

### **Periodo de validez**

Dos años.

### **Precauciones especiales de conservación**

Conservar a menos de 25 °C.

### **Naturaleza y contenido del recipiente**

Envase conteniendo ocho parches transdérmicos, envasados individualmente en sobres termosellados herméticos de papel/aluminio/ poliacrilonitrilo.

### **Instrucciones de uso y manipulación**

En el prospecto de embalaje de ABSORLENT® MATRIX figura una descripción detallada de uso del parche. Inmediatamente después de retirar la hoja desprendible, aplicar ABSORLENT® MATRIX sobre una zona cutánea limpia, seca e intacta, libre de aceite y de signos de irritación. Elegir una zona en la que se formen pocas arrugas durante el movimiento, p. ej. nalgas, caderas o abdomen y que no esté expuesta a la luz solar, es decir, normalmente recubierta por la ropa. La mejor zona para aplicar el parche son las nalgas ya que la experiencia indica que es donde se produce menos irritación cutánea. ABSORLENT® MATRIX no debe aplicarse sobre los senos ni dos veces en el mismo lugar.

### **Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización de comercialización**

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.

Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221.

08041 Barcelona.

### **Presentación y PVP**

ABSORLENT® MATRIX 25, PVP 5,83 €. PVP IVA 6,06 €.

ABSORLENT® MATRIX 50, PVP 8,25 €. PVP IVA 8,58 €.

ABSORLENT® MATRIX 100, PVP 9,08 €. PVP IVA 9,45 €.

Incluido en el Sistema Nacional de la Salud. Aportación reducida. T.L.D.