

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR**

**PREMARIN® 0,3 mg GRAGEAS**

Estrógenos Conjugados 0,3 mg

**PREMARIN® 0,625 mg GRAGEAS**

Estrógenos Conjugados 0,625 mg

**PREMARIN® CREMA VAGINAL**

Estrógenos Conjugados 62,5 mg/ 100 g

*(Basado en CDS v 29.0 de 15 de abril de 2015)*

## 1. DESCRIPCIÓN

Aplica a los estrógenos conjugados (EC)

## 2. INDICACIONES

### 2.1. Premarin® 0,3 mg Grageas y Premarin® 0,625 mg Grageas.

***Tratamiento de síntomas vasomotores moderados a severos debidos a la menopausia.***

***Tratamiento de atrofia vaginal y vulvar debidas a la menopausia.*** Cuando se prescribe únicamente para tratamiento de los síntomas de la atrofia vulvar y vaginal, se debe considerar la utilización de productos vaginales de aplicación tópica.

***Prevención de la osteoporosis posmenopáusica:*** Prevención de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres con riesgo de futuras fracturas.

### 2.2. Premarin® Crema Vaginal

Tratamiento de la atrofia vaginal, vulvar o craurosis vulvar debidas a la menopausia.

Tratamiento de dispareunia moderada a severa, un síntoma de la atrofia vulvar y vaginal, debido a menopausia.

## 3. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Siempre deberá evaluarse cuidadosamente los beneficios con respecto a los riesgos de la TE, incluida la posible aparición de riesgos durante terapia continua (ver sección 5. ADVERTENCIAS ESPECIALES). Los estrógenos con o sin gestágenos se deben prescribir a las dosis efectiva más baja y durante el periodo más corto consistente con las metas del tratamiento y los riesgos para cada mujer.

Las mujeres deben ser reevaluadas periódicamente para determinar si el tratamiento de los síntomas continúa siendo necesario.

### 3.1. Premarin® Crema Vaginal

Síntomas Vasomotores y/o Atrofia Vulvar o Vaginal Debidos a Menopausia:

- Los productos vaginales tópicos se consideraran cuando el tratamiento es solamente para la atrofia vulvar y vaginal.

En un estudio de 52 semanas utilizando crema vaginal de estrógenos conjugados sola (sin ningún progestágeno), 0,5 g dos veces a la semana por 3 semanas de aplicación continua y 1 semana de descanso, no se encontró evidencia de hiperplasia endometrial ni de carcinoma endometrial.

### 3.2. Premarin® 0,3 mg y 0,625 mg.

Si se prescribe estrógeno a una mujer posmenopáusica con útero, podría ser apropiada la adición de un gestágeno, (ver sección Neoplasia Maligna). En algunos casos, las mujeres histerectomizadas con antecedentes de endometriosis podrían necesitar un gestágeno (ver sección Exacerbación de otras condiciones).

Las grageas se deben administrar enteras; no se deberán partir, aplastar, masticar o disolver en la boca.

Con base en la respuesta del paciente se pueden realizar ajustes a la dosis.

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica:

- Cuando se prescribe únicamente para prevención de osteoporosis posmenopausica, la terapia debe considerarse únicamente para mujeres con riesgo significativo de osteoporosis y deben considerarse cuidadosamente agentes no-estrogénicos

## 4. CONTRAINDICACIONES

- Embarazo o sospecha de embarazo. (ver sección 7. EMBARAZO).
- Hemorragia uterina anormal sin diagnóstico
- Cáncer de mama confirmado, antecedentes o sospecha del mismo,
- Neoplasia estrógeno dependiente, conocida o sospechada (por ejemplo, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial confirmada (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o tromboembolia venosa (como por ejemplo tromboembolia venosa profunda, embolia pulmonar).
- Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica.
- Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

## 5. ADVERTENCIAS ESPECIALES

### 5.1. General

Premarin® crema vaginal: Con la utilización de la crema vaginal de estrógenos conjugados se puede presentar absorción sistémica. Las advertencias y precauciones asociadas con el tratamiento de estrógenos conjugados por vía oral deben tenerse en cuenta. (ver sección 13. REACCIONES ADVERSAS)

Terapia combinada de Estrógenos-Gestágeno: Existen riesgos adicionales y/o aumento de los riesgos asociados con la utilización de la terapia combinada de estrógenos y un gestágeno en comparación con la terapia de solo estrógenos. Estos riesgos incluyen el aumento en el riesgo del infarto de miocardio, embolia pulmonar, cáncer de mama invasivo y cáncer de ovario.

### 5.2. Riesgo Cardiovascular

Con la TE se ha reportado un incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda (TVP).

Los pacientes que presentan factores de riesgo de trastornos tromboticos deberán permanecer bajo estricta observación.

Los pacientes que están en riesgo de desarrollar migrañas con aura puede estar en riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y deben mantenerse bajo observación cuidadosa. .

#### Accidente cerebrovascular

En el subestudio del WHI (Iniciativa de la salud en la Mujer), en la administración de solo estrógeno, se reportó un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de accidente cerebrovascular en las mujeres de 50 a 79 años de edad que recibían EC (0,625 mg) diariamente comparado con las que recibían placebo (45 versus 33 por 10.000 mujeres/año). El incremento en el riesgo fue demostrado en el primer año y persistió.

El análisis de subgrupos de mujeres de 50 a 59 años de edad sugirió que no existió aumento del riesgo de accidente cerebrovascular en las mujeres que recibían EC (0,625 mg) con respecto a las que recibían placebo (18 versus 21 por 10.000 mujeres/año).

Si se sospecha u ocurre accidente cerebrovascular, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Premarin® (ver sección 16. FARMACODINÁMICA Y EFICACIA CLÍNICA).

#### Tromboembolia venosa (TEV)

En el subestudio con sólo estrógenos de la WHI, se reportó aumento estadísticamente significativo del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) (23 vs. 15 por 10.000 mujeres-año). Se reportó también aumento del riesgo de embolia pulmonar (EP) aunque no alcanzó

significancia estadística. El aumento en el riesgo de tromboembolia venosa (TEV) (TVP y EP) fue demostrado durante los primeros dos años (30 vs. 22 por 10.000 mujeres-año).

Si un episodio de tromboembolia venosa ocurre o se sospecha, se debe discontinuar inmediatamente Premarin® (ver sección FARMACODINÁMICA Y EFICACIA CLÍNICA).

Si se desarrollan anomalías visuales, suspenda Premarin® mientras espera el examen que permite determinar si existe pérdida repentina parcial o completa de la visión o inicio repentino de exoftalmía, dislopía o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones vasculares retinianas, Premarin® deberá interrumpirse. La trombosis vascular retiniana se ha reportado en pacientes que reciben estrógenos con o sin gestágenos.

Si es posible, Premarin® debe discontinuarse al menos cuatro a seis semanas antes de una cirugía con la que se asocia mayor riesgo de tromboembolia, o durante períodos de inmovilización prolongada.

### **5.3. Neoplasias malignas**

#### **Cáncer endometrial**

La utilización de estrógenos sin oposición en mujeres con el útero intacto se ha asociado con aumento del riesgo de cáncer endometrial (ver sección 6.5 Exacerbación de otras condiciones y sección 16. FARMACODINÁMICA Y EFICACIA CLÍNICA)

El riesgo de cáncer endometrial informado entre las usuarias de estrógenos sin oposición es de 2 a 12 veces mayor que en las no usuarias, y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis del estrógeno. El mayor riesgo parece estar asociado con el uso prolongado, con un incremento de riesgo de 15 a 24 veces durante 5 a 10 años o más, y se ha demostrado que este riesgo persiste durante por lo menos 8 a 15 años después de que la TE se ha discontinuado. La adición de un gestágeno en la terapia estrogénica posmenopáusica ha demostrado reducir el riesgo de hiperplasia, que puede ser un precursor del cáncer endometrial (ver sección 5.1 General).

Es muy importante la vigilancia clínica de todas las mujeres que toman estrógeno o combinaciones de estrógeno con gestágeno. Las medidas de diagnósticas adecuadas, deben efectuarse para descartar la malignidad en todos los casos de hemorragia uterina anormal recurrente o persistente, sin diagnóstico.

#### **Cáncer de mama**

Los estudios que involucraron la utilización de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, han reportado resultados inconsistentes sobre el riesgo de cáncer de mama. El estudio clínico aleatorio más importante es la Iniciativa de Salud para la Mujer (WHI, por sus siglas en inglés) (ver sección 16 farmacocinética y eficacia clínica). En este subestudio de estrógenos solos del estudio WHI, después de un promedio de 7.1 años de seguimiento, EC (0.625 mg por día) no fue asociado con un incremento en el cáncer de mama invasivo.

Algunos estudios observacionales han reportado un incremento del riesgo de cáncer de mama para la terapia de solo estrógenos después de varios años de uso. El riesgo aumentó con la duración de la utilización, y pareció retornar a los valores iniciales aproximadamente cinco años después de finalizar el tratamiento (sólo los estudios observacionales tienen datos sustanciales sobre riesgo después de finalizar el tratamiento).

Se ha reportado que la terapia de estrógenos produce un incremento de las mamografías anormales que requieren evaluaciones adicionales.

### **Cáncer Ovárico**

En algunos estudios epidemiológicos, la utilización de terapia de estrógenos, se ha asociado con aumento del riesgo relativo de cáncer ovárico después de múltiples años de utilización. Otros estudios epidemiológicos no han encontrado esas asociaciones.

#### **5.4. Demencia**

El grupo de solo estrógeno en el Estudio de la Memoria de la Iniciativa de Salud para la Mujer (WHIMS por sus siglas en inglés), un estudio complementario de WHI que incluyó mujeres postmenopáusicas entre 65-79 años de edad, reportó un riesgo relativo (RR) de demencia probable por estrógenos conjugados solos con respecto a placebo de 1,49 [RR 1,49 (IC 95% 0,83-2,66)] (Ver sección 10. USO GERIÁTRICO y sección 16 FARMACODINÁMICA Y EFICACIA CLÍNICA).

Se desconoce si estos hallazgos aplican a mujeres postmenopáusicas jóvenes (ver sección 10. USO GERIÁTRICO).

#### **5.5 Enfermedad vesiculobiliar**

Se ha informado aumento de 2 a 4 veces del riesgo de enfermedad vesiculobiliar que requiere cirugía en mujeres que reciben TE.

#### **5.6 Inmunitario**

##### **Angioedema**

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

## **6. PRECAUCIONES**

### **6.1. Retención de líquidos**

Debido a que los estrógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, a las mujeres con condiciones que puedan ser influenciadas por este factor, tales como disfunción cardíaca o renal, se les debe asegurar una observación cuidadosa cuando se les prescriben estrógenos.

### **6.2. Hipertrigliceridemia**

En el estudio Salud y Osteoporosis, Gestágeno y Estrógeno (HOPE por sus siglas en inglés) el porcentaje promedio de aumento en los triglicéridos séricos con relación al inicio del estudio después de un año de tratamiento con EC 0,625 mg, 0,45 mg y 0,3 mg comparado y placebo fueron 34,2; 30,2; 25,0 y 10,8 por ciento , respectivamente.

Se debe tener precaución en mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, ya que se ha informado de casos poco frecuentes de grandes aumentos en los triglicéridos plasmáticos que producen pancreatitis, cuando se utiliza la terapia con estrógenos en este tipo de población.

### **6.3. Deterioro de la Función Hepática y Antecedentes de Ictericia Colestática.**

Se debe tener precaución en mujeres con antecedentes de ictericia colestática asociada con la utilización de estrógenos en ocasiones anteriores o durante el embarazo, y si se presenta recurrencia debe discontinuarse el medicamento. Los estrógenos pueden ser metabolizados lentamente en pacientes con deterioro de la función hepática.

### **6.4. Aumento de la Tensión Arterial**

En un número reducido de informes de casos, se ha reportado un aumento sustancial de la tensión arterial durante la TE, lo cual se ha atribuido a reacciones idiosincráticas a los estrógenos. En un estudio grande, aleatorizado y controlado con placebo no se pudo observar este efecto generalizado de la TE sobre la tensión arterial.

### **6.5. Exacerbación de Otras Condiciones**

La terapia de estrógenos puede causar exacerbación de asma, epilepsia, migraña con o sin aura , otosclerosis, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos y debe utilizarse con precaución en mujeres con estas condiciones.

Con la administración de terapia de estrógenos se puede exacerbar la endometriosis. Se han reportado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas después de histerectomía con terapia de estrógenos solos. Se debe considerar la adición de gestágeno en las mujeres que se conoce tienen endometriosis residual después de histerectomía.

Adminístrese con precaución en pacientes con falla cardiaca o renal, diabetes o enfermedad coronaria ya existente.

#### **6.6. Hipocalcemia**

Los estrógenos se deben utilizar con precaución en pacientes con enfermedad que predisponga a hipocalcemia severa.

#### **6.7. Hipotiroidismo**

La administración de estrógenos lleva al incremento en los niveles de globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG). Las pacientes que dependen de terapia de hormonas tiroideas, que están recibiendo estrógenos, pueden requerir aumento de la dosis de subterapia de reemplazo de hormonas tiroideas. Estas mujeres deberán tener bajo control su función tiroidea con el fin de mantener un rango aceptable en sus niveles de hormonas tiroideas libres (ver sección 12. INTERFERENCIAS CON PRUEBAS DE LABORATORIO Y OTROS EXÁMENES DIAGNÓSTICOS).

#### **6.8. Controles de laboratorio**

La administración de estrógenos se debe guiar con base en la respuesta clínica más que en los niveles hormonales (por ejemplo: Estradiol, FSH).

#### **6.9. Crema vaginal solamente: Condones de látex**

La crema vaginal de EC ha mostrado debilitar los condones de látex. Se debe tener en cuenta el potencial de la crema vaginal para debilitar y contribuir a la falla de los condones, diafragmas o cubiertas cervicales hechos de látex o caucho.

### **7. EMBARAZO**

Premarin® no debe utilizarse durante el embarazo (ver sección 4. Contraindicaciones). Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Premarin® tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

### **8. LACTANCIA**

No se debe usar Premarin® durante la lactancia.

La administración de estrógenos a madres lactantes ha demostrado disminuir la cantidad y la calidad de la leche materna. Cantidades detectables de estrógenos se han identificado en la leche materna de mujeres que recibieron el medicamento. Se debe tener precaución cuando se administra terapia estrogénica a madres lactantes.

### **9. USO EN NIÑOS**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. El tratamiento con

estrógenos en niñas en la prepubertad induce el desarrollo prematuro de las mamas, la cornificación vaginal y puede inducir hemorragia uterina.

Como las dosis altas y repetidas de estrógeno durante periodos prolongados de tiempo aceleran el cierre epifisario, no se debe iniciar la terapia hormonal antes del cierre epifisario para no comprometer el crecimiento final.

Premarin® Crema Vaginal :no está indicada para niñas.

## 10. USO GERIÁTRICO

No existe un número suficiente de mujeres geriátricas en estudios clínicos que utilicen Premarin® para determinar si la respuesta a Premarin® de las mayores de 65 años de edad difiere de las mujeres más jóvenes.

Estudio de la Iniciativa de la Salud para la Mujer.

En el subestudio de la terapia con solo estrógenos de la Iniciativa de la Salud para la Mujer (WHI) (EC diarios [0,625 mg] versus placebo), existió un riesgo relativo mayor de accidente cerebrovascular en las mujeres mayores de 65 años de edad (ver sección 16. FARMACODINÁMICA Y EFICACIA CLÍNICA).

Estudio de la Memoria de la Iniciativa de Salud para la Mujer.

En el Estudio de la Memoria de la Iniciativa de Salud para la Mujer (WHIMS) con mujeres postmenopáusicas de 65 a 79 años de edad, no existió aumento del riesgo de desarrollar probable demencia en mujeres que recibían estrógeno solo cuando se comparaban con placebo. Se desconoce si este hallazgo aplica a mujeres postmenopáusicas más jóvenes. (ver sección 5.4 Demencia y sección 16. FARMACODINÁMICA Y EFICACIA CLÍNICA).

## 11. INTERACCIONES

Datos de un estudio de interacciones medicamentosas entre estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona indican que la disposición farmacocinética de ambos medicamentos no se altera cuando son coadministradas. Otros estudios clínicos de interacciones medicamentosas con otros medicamentos no se han realizado con estrógenos conjugados.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los estrógenos. Los inductores de CYP3A4, tales como preparaciones de la Yerba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona pueden reducir la concentración plasmática de los estrógenos, resultando posiblemente en una reducción de los efectos terapéuticos y/o cambio en el perfil de la hemorragia uterina. Los Inhibidores de CYP3A4, como por ejemplo cimetidina, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y



jugo de toronja, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de estrógeno y pueden producir efectos secundarios.

## 12. INTERFERENCIAS CON PRUEBAS DE LABORATORIO Y OTROS EXÁMENES DIAGNÓSTICOS

### Interacciones con pruebas de laboratorio

Se puede presentar aceleramiento en el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de protrombina, el tiempo de agregación plaquetaria; aumento en el conteo de plaquetas, aumento de los factores II, antígeno del factor VII, antígeno del factor VIII, actividad coagulante del factor VIII, complejos IX, X, XII, VII-X, complejo II-VII-X y betatromboglobulina; disminución en los niveles del antifactor Xa y antitrombina III, disminución de la actividad de antitrombina III, aumento en los niveles de fibrinógeno y de la actividad de fibrinógeno; aumento del antígeno plasminógeno y de su actividad.

Los estrógenos aumentan la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG) que produce aumento de la hormona tiroidea total circulante, medida por la proteína fijadora de yodo (PBI), los niveles de T4 por columna o por radioinmunoanálisis o niveles de T3 por radioinmunoanálisis, la captación por resina de T3 se disminuye, como reflejo de la TBG elevada. Las concentraciones libres de T4 y T3 permanecen inalteradas.

Otras proteínas fijadoras pueden presentar niveles séricos elevados, como por ejemplo, la globulina transportadora de corticosteroides (CBG) o la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG), lo que produce aumento de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas pueden reducirse

Aumento de las concentraciones plasmáticas de las subfracciones de colesterol HDL y HDL<sub>2</sub>, reducción de las concentraciones de colesterol LDL, aumento en los niveles de triglicéridos.

Afectación de la tolerancia a la glucosa.

Se puede reducir la respuesta a la metirapona.

## 13. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas están enumeradas en la Tabla de acuerdo con las categorías de frecuencias de los CIOMS.

Muy común:	$\geq 10\%$
Común:	$\geq 1\%$ y $< 10\%$
Poco común:	$\geq 0.1\%$ y $< 1\%$
Raro:	$0.01\%$ y $< 0.1\%$

Muy Raro <0.01%  
 Desconocido No puede estimarse a partir de los datos disponibles

### 13.1 Premarin® 0,3 mg Grageas y Premarin® 0,625 mg Grageas

**TABLA 1: Grageas -Reacciones Adversas**

SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Infecciones e Infestaciones	
Poco Común:	Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal
Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)	
Raro:	Cáncer de mama, cáncer ovárico, cambios fibroquísticos de las mamas, potenciación del crecimiento de meningioma maligno.
Muy Raro:	Cáncer endometrial, aumento de hemangiomas hepáticos
Trastornos del sistema inmune	
Poco Común	Hipersensibilidad.
Muy Raro:	Urticaria, angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoides,
Trastornos de metabolismo y la nutrición	
Raro:	Intolerancia a la glucosa
Muy Raro:	Exacerbación de la porfiria. Hipocalcemia (en mujeres con enfermedad que las pueda predisponer a hipocalcemia severa).
Trastornos psiquiátricos	
Poco Común:	Cambios en la libido, alteración del humor, depresión y demencia
Raro:	Irritabilidad.
Trastornos del Sistema Nervioso	
Poco Común:	Mareo, dolor de cabeza, migraña, nerviosismo
Raro:	Accidentes cerebrovascular/apoplejía/"derrame", exacerbación de la epilepsia

**TABLA 1: Grageas -Reacciones Adversas**

<b>SISTEMA DE ÓRGANOS</b>	<b>REACCIÓN ADVERSA</b>
Muy Raro:	Exacerbación de la Corea
Trastornos de los ojos	
Poco Común:	Intolerancia a los lentes de contacto
Muy Raro:	Trombosis vascular retiniana
Trastornos Cardíacos	
Raro:	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	
Poco común:	Trombosis venosa, embolia pulmonar
Raro:	Tromboflebitis superficial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Raro:	Exacerbación del asma
Trastornos Gastrointestinales	
Poco Común:	Nauseas, distensión abdominal y dolor abdominal
Raro:	Vómito, pancreatitis, colitis isquémica.
Trastornos hepatobiliares	
Poco común:	Enfermedad vesiculobiliar
Muy Raro:	Ictericia colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Común:	Alopecia
Poco Común:	Cloasma/ melasma, hirsutismo, prurito y erupción cutánea
Muy Raro:	Eritema multiforme, eritema nodular
Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos:	
Común:	Artralgia, calambres en las piernas

**TABLA 1: Grageas -Reacciones Adversas**

SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	
Común:	Hemorragia uterina anormal, dolor en las mamas (mastalgia), aumento de la sensibilidad en las mamas, aumento del volumen y secreción, leucorrea.
Poco Común:	Cambios en el flujo menstrual y cambios en el ectropión cervical y secreción
Raro:	Dismenorrea, dolor pélvico, galactorrea y aumento del tamaño de los leiomiomas uterinos
Muy Raro:	Hiperplasia endometrial
Desconocido	Ginecomastia en hombres.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación	
Poco Común:	Edema
Investigaciones	
Común:	Cambios en el peso (aumento o disminución), Incremento de los triglicéridos
Muy Raro:	Incremento de la presión arterial

### 13.2 Premarin® Crema Vaginal

Con la utilización de Premarin® Crema Vaginal se puede presentar absorción sistémica. Se deben tener en cuenta las reacciones adversas asociadas con Premarin® Grageas.

En un estudio aleatorizado doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas, realizado con la crema vaginal de estrógenos conjugados (EC), un total de 423 mujeres posmenopáusicas recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio y fueron incluidas en todos los análisis de seguridad: 143 mujeres en el grupo de tratamiento con Crema Vaginal con EC-21/7 (0,5 g de Crema Vaginal con EC diarios durante 21 días y 7 días de descanso) y 72 mujeres en el grupo correspondiente de tratamiento con placebo; 140 mujeres en el grupo de tratamiento con Crema Vaginal con EC 2 veces por semana (0,5 g de Crema Vaginal con EC dos veces a la semana) y 68 mujeres en el grupo correspondiente de tratamiento con placebo. Este estudio se continuó con una extensión de etiqueta abierta de 40 semanas, en la que un total de 394 mujeres recibieron tratamiento con Crema Vaginal con EC, entre las que se incluían las mujeres que al inicio del estudio fueron asignadas aleatoriamente a placebo. En este estudio no fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas entre Crema Vaginal con EC y placebo.

Las siguientes reacciones adversas se han reportado, ya sea con la crema vaginal de

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR  
 PREMARIN® GRAGEAS 0.3 mg Y 0.625 mg Y  
 PREMARIN® CREMA VAGINAL  
 CDS v 29.0

estrógenos conjugados o son efectos indeseables asociados con los estrógenos. No es posible calcular las frecuencias para estos eventos basados en los informes de las prescripciones para la exposición de las mujeres, ya que la dosis de la crema vaginal de estrógenos conjugados varía entre pacientes y el producto está disponible a nivel mundial en varias formas de presentación (diferentes tamaños).

TABLA 2: Crema Vaginal-Reacciones Adversas.

<b>SISTEMA DE ÓRGANOS</b>	<b>REACCIÓN ADVERSA</b>
Infecciones e Infestaciones	Vaginitis incluyendo candidiasis vaginal, cistitis como síndrome
Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de mama, cáncer de ovario, cambios fibroquísticos de las mamas, cáncer endometrial, aumento de hemangiomas hepáticos; Potenciación de crecimiento de meningioma benigno.
Trastornos del sistema inmune	Urticaria, angioedema, hipersensibilidad, reacciones anafilácticas/anafilactoides
Trastornos del Sistema Endocrino	Pubertad precoz
Trastornos de metabolismo y la nutrición	Intolerancia a la glucosa, hipocalcemia (en mujeres con condiciones preexistentes de hipocalcemia).
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido, alteración del humor, irritabilidad, depresión y demencia
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, migraña, nerviosismo, accidente cerebrovascular/ apoplejía/ derrame; exacerbación de Corea
Trastornos de los ojos	Intolerancia a los lentes de contacto Trombosis retinal vascular
Trastornos Cardiacos	Infarto del miocardio
Trastornos vasculares	Embolia pulmonar, trombosis venosa
Trastornos gastrointestinales	Náusea, vómito, distensión abdominal y dolor abdominal, pancreatitis. Colitis isquémica.
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad vesiculobiliar, ictericia colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, cloasma/melasma, hirsutismo, prurito, brote, eritema multiforme, eritema nodular
Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos	Artralgia, calambres en las piernas
Sistema reproductivo y trastornos de las mamas	Hemorragia por escape y manchado entre ciclos, dismenorrea/dolor pélvico, mastalgia, aumento de la sensibilidad en las mamas, aumento del volumen y secreción, reacciones locales en el sitio de aplicación o incomodidad vulvo-vaginal incluyendo sensación de ardor, irritación y prurito genital; secreción vaginal.

TABLA 2: Crema Vaginal-Reacciones Adversas.

SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
	Leucorrea, ginecomastia en hombres. Aumento del tamaño de los leiomiomas uterinos. Hiperplasia endometrial
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema
Investigaciones	Cambios en el peso (aumento o disminución), aumento de los triglicéridos, aumento en la presión arterial

#### 14. SOBREDOSIS

Los síntomas en niños y adultos después de una sobredosis de productos que contienen estrógenos puede incluir náuseas, vómito, mastalgia, mareo, dolor abdominal, somnolencia/fatiga, en las mujeres se puede presentar metrorragia de privación. No existe un antídoto específico y en caso de que sea necesario el tratamiento debe ser sintomático.

#### 15. MECANISMO DE ACCIÓN.

Los estrógenos endógenos son ampliamente responsables del desarrollo y mantenimiento del sistema reproductor femenino y de las características sexuales secundarias. Aunque los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas, el estradiol es el estrógeno humano intracelular principal y es sustancialmente más potente que sus metabolitos, la estrona y el estriol, a nivel de receptores.

La principal fuente de estrógenos en mujeres adultas con ciclo normal es el folículo ovárico, que secreta 70 a 500 mcg de estradiol diariamente, dependiendo de la fase del ciclo menstrual. Después de la menopausia la mayoría de los estrógenos endógenos se producen mediante conversión de androstenediona, secretada por la corteza suprarrenal, en estrona en los tejidos periféricos. Así, la estrona y la forma conjugada en sulfato, el sulfato de estrona, son los estrógenos circulantes más abundantes en mujeres postmenopáusicas.

Los estrógenos actúan a través de uniones a receptores nucleares en tejidos con respuesta a estrógenos. A la fecha se han identificado dos receptores de estrógenos: Estos varían en proporción entre tejidos. Los estrógenos circulantes modulan la secreción de la pituitaria de gonadotropinas, hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH), a través de un mecanismo de retroalimentación negativa. Los estrógenos actúan para reducir los niveles elevados de estas gonadotropinas presentes en mujeres posmenopáusicas.

## 16. FARMACODINÁMICA Y EFICACIA CLÍNICA

### 16.1 Farmacodinámica

Actualmente no existen datos farmacodinámicos conocidos para los EC solos.

### 16.2 Efectos Sobre Síntomas Vasomotores

En el primer año del estudio *Salud y Osteoporosis, Gestágeno y Estrógeno (Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen) (HOPE)*, un total de 2805 mujeres posmenopáusicas (edad promedio 53,3± 4,9 años) fueron asignadas de forma aleatoria a uno de los 8 grupos de tratamiento para recibir placebo o estrógenos conjugados, con o sin acetato de medroxiprogesterona. La eficacia para síntomas vasomotores fue evaluada durante las primeras 12 semanas de tratamiento en el subgrupo de mujeres sintomáticas (n=241) que tuvieron al menos siete sofocos al día de moderados a intensos, o al menos 50 sofocos de moderados a intensos durante la semana anterior a la asignación aleatoria. Con EC (tabletas de 0,3 mg, 0,45 mg y 0,625 mg), el alivio tanto de la frecuencia como de la severidad de los síntomas vasomotores moderados a intensos demostró ser estadísticamente significativo comparado con placebo a las semanas 4 y 12. Tabla 3 muestra los valores medios observada de sofocos con EC de 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg y placebo durante las primeras 12 semanas.

**TABLA 3. TABULACIÓN DE RESUMEN DEL NÚMERO DE SOFOCOS POR DÍA – VALORES MEDIOS Y COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO CON EC Y EL GRUPO DE PLACEBO: MUJERES CON AL MENOS 7 SOFOCOS MODERADOS A SEVEROS POR DÍA O AL MENOS 50 POR SEMANA AL INICIO DEL POBLACION EFICACIA EVALUABLE (EE)**

Tratamiento (No. de mujeres) Periodo de Tiempo (Semanas)	-----No. de Sofocos /Día-----			
	Inicio del Estudio Media ± DE	Observado Media ± DE	Media de Cambio ± DE	Valores p vs. Placebo <sup>a</sup>
0,625 mg EC				
4 (n=27)	12,29 ± 3,89	1,95± 2,77	-10,34 ± 0.90	< 0,001
12 (n=26)	12,03 ± 3,73	0,45± 0.95	-11,58 ± 0.88	< 0,001
0,45 mg EC				
4 (N=32)	12,25 ± 5,04	5,04 ± 5,31	-7,21 ± 0.83	< 0,001
12 (N=30)	12,49 ± 5,11	2,33± 3,39	-10.16 ± 0.82	< 0,001
0,3 mg EC				

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR  
 PREMARIN® GRAGEAS 0.3 mg Y 0.625 mg Y  
 PREMARIN® CREMA VAGINAL  
 CDS v 29.0

4 (n=30)	13,77 ± 4,78	4,65 ± 3,71	-9,12 ± 0.85	< 0,001
12 (n=29)	13,83 ± 4,86	2,20 ± 2.73	-11,63 ± 0.83	< 0,001
Placebo				
4 (N=28)	11,69 ± 3,87	7,89 ± 5,28	-3,80 ± 0.88	-
12 (n=25)	11,61 ± 3,79	5,27 ± 4.97	-6.34 ± 0.89	-

<sup>a</sup>: Basado en el análisis de covarianza utilizando como factor el tratamiento y como covariable el valor al inicio del estudio.

### 16.3 Efectos sobre la atrofia vulvar y vaginal

Los resultados obtenidos para el índice de maduración vaginal en los ciclos 6 y 13 demostraron que para todos los grupos de tratamiento las diferencias con respecto al grupo de placebo fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

#### Crema vaginal con EC: Efectos sobre la atrofia vaginal

Se realizó un estudio prospectivo aleatorizado doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas, para comparar la seguridad y eficacia de dos regímenes con crema vaginal de estrógenos conjugados de 0,5 g [0,3 mg de estrógenos conjugados (EC)] administrados dos veces a la semana y 0,5 g (0,3 mg de EC) administrados secuencialmente durante 21 días con medicamento seguidos por 7 días de descanso con respecto a dos regímenes con placebo equivalentes para el tratamiento de síntomas severos a moderados de atrofia vulvar y vaginal debidos a menopausia. Después de la fase inicial doble ciega controlada con placebo de 12 semanas se siguió con una fase de etiqueta abierta para evaluar la seguridad endometrial hasta la semana 52. El estudio asignó aleatoriamente 423 mujeres posmenopáusicas con estado de salud general bueno entre 44 y 77 años de edad (media 57,8 años), que al inicio del estudio presentaron  $\leq 5\%$  de células superficiales en la citología vaginal, un pH vaginal  $\geq 5,0$  y que identificaron más de un síntoma molesto moderado a severo de la atrofia vulvar y vaginal. La mayoría (92,2 por ciento) de las mujeres eran de raza blanca ( $n=390$ ); 7,8% eran de otra raza ( $n=33$ ). En la semana 12 se evaluaron todas las mujeres para determinar el cambio medio en la mejoría con relación al inicio del estudio en las covariables de eficacia primaria: síntomas más molestos de atrofia vulvar y vaginal (definidos como síntomas moderados a severos que fueron identificados por las mujeres al inicio del estudio como los más molestos); porcentaje de células vaginales superficiales y porcentaje de células vaginales parabasales y pH vaginal.

En la fase doble ciega de 12 semanas, se observó un cambio medio estadísticamente significativo en el síntoma de dispareunia entre el inicio del estudio y la semana 12 para los regímenes de crema vaginal de estrógenos conjugados (0,5 g diarios durante 21 días seguidos de 7 días de descanso y 0,5 g dos veces a la semana) comparados con placebo; ver Tabla 4. Además se demostró que cada régimen de crema vaginal de estrógenos conjugados presentaba un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de células superficiales en la semana 12 cuando se comparaba con placebo (28%, régimen 21/7 y 26% dos veces a la semana, respectivamente, comparados con 3% y 1% para el grupo de



placebo respectivo), una disminución estadísticamente significativa en las células parabasales (-61% régimen 21/7 y -58% dos veces a la semana, respectivamente, comparado con -22% y -7% para los grupos de placebo respectivos) y una reducción media estadísticamente significativa entre el pH vaginal al inicio del estudio y en la semana 12 (-1,62, régimen 21/7 y -1,57 dos veces a la semana, respectivamente, comparados con -0,36 y -0,26 para los grupos de placebo respectivos). En este estudio no se encontraron diferencias significativas entre crema vaginal con EC y placebo.

En la semana 52 se evaluó la seguridad endometrial mediante biopsia endometrial en todas las mujeres asignadas aleatoriamente. Para las 155 mujeres (83 bajo el régimen 21/7, 72 bajo el régimen de 2 veces a la semana) que finalizaron el periodo de 52 semanas con seguimiento completo y para las que las biopsias endometriales eran evaluables, no se reportó hiperplasia endometrial o carcinoma endometrial.

<b>TABLA 4: CAMBIO MEDIO EN LA SEVERIDAD DE LA DISPAREUNIA COMPARADA CON PLACEBO</b>				
<b>POBLACIÓN DEL ANÁLISIS MODIFICADO POR INTENCIÓN DE TRATAR (MITT) CON PUNTAJES PARA SÍNTOMAS MÁS MOLESTOS PARA DISPAREUNIA, LOCF</b>				
Dispareunia*	Crema Vaginal con EC 0,5 g 2 veces/semana <sup>a</sup>	Placebo 0,5 g 2 veces/semana <sup>a</sup>	Crema Vaginal con EC 0,5 g 21/7 <sup>b</sup>	Placebo 0,5 g 21/7 <sup>b</sup>
	n Media (DE)	n Media (DE)	n Media (DE)	n Media (DE)
Cambio en la Semana 12 con respecto al Inicio del Estudio	52 -1,55 (0,92)	21 -0,62 (1,23)	50 -1,48 (1,17)	18 -0,40 (1,01)
Valor P vs. Placebo	-0,001 <sup>c</sup>	--	-0,001 <sup>d</sup>	--

<sup>a</sup>. Crema Vaginal con EC dos veces/semana = aplicación de Crema Vaginal con EC dos veces a la semana  
<sup>b</sup>. Crema Vaginal con EC 21/7 = aplicación de Crema Vaginal con EC durante 21 días seguido de 7 días sin tratamiento  
<sup>c</sup>. Comparación de Crema Vaginal con EC dos veces/semana con placebo dos veces/semana  
<sup>d</sup>. Comparación de Crema Vaginal con EC 21/7 con placebo 21/7  
 \* Escala de Evaluación de Síntomas: 0 (ninguno), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (grave)<sup>122</sup>

#### 16.4 Efectos Sobre la Densidad Mineral Ósea

*Estudio Salud y Osteoporosis, Gestágeno y Estrógeno (Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen) (HOPE).*

El estudio HOPE fue un estudio doble ciego, enmascarado, controlado por placebo/medicamento activo, multicéntrico con mujeres sanas, posmenopáusicas, de útero intacto. Para las mujeres (edad media de 53,3 ± 4,9 años) habían transcurrido 2,3 ± 0,9 años desde la menopausia y estaban tomando diariamente una tableta de 600 mg de calcio elemental (Caltrate™).

Las mujeres que no tomaban complementos de Vitamina D fueron tratadas con EC 0,625 mg, 0,45 mg, 0,3 mg, o placebo. Se evaluó la prevención de la osteoporosis a través de la medición de la densidad mineral ósea (DMO), principalmente en la columna lumbar anteroposterior (L2 a L4). De forma secundaria, se analizaron también las mediciones de la DMO total corporal, el cuello femoral y el trocánter. En los ciclos 6, 13, 19 y 26 se utilizaron como marcadores de producción ósea la osteocalcina sérica, el calcio urinario y N-telopéptido urinario

##### *Pacientes con intención de tratar*

Todos los grupos de tratamiento con el medicamento activo mostraron diferencias significativas de DMO con respecto al grupo de placebo para cada uno de los cuatro criterios de valoración de DMO en los ciclos 6, 13, 19, y 26. Los cambios en porcentaje desde el inicio del estudio hasta la evaluación final se presentan en la Tabla 5.

**TABLA 5. CAMBIO EN PORCENTAJE DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA: COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS CON EC Y EL GRUPO DE PLACEBO EN LA POBLACIÓN CON INTENCIÓN DE TRATAR, LOCF**

Región Evaluada	No. de Mujeres	Inicio del Estudio (g/cm <sup>2</sup> ) Media ± DE	Cambio desde el Inicio del Estudio (%) Media Ajustada ± DE	Valores de p vs. Placebo
<b>DMO de L2 a L4</b>				
0,625	83	1,17 ± 0,15	2,32 ± 0,35	<0,001
0,45	91	1,13 ± 0,15	2,08 ± 0,34	<0,001
0,3	87	1,14 ± 0,15	1,24 ± 0,34	<0,001
Placebo	85	1,14 ± 0,14	-2,46 ± 0,35	
<b>DMO total corporal</b>				
0,625	84	1,15 ± 0,08	0,66 ± 0,17	<0,001
0,45	91	1,14 ± 0,08	0,71 ± 0,16	<0,001
0,3	87	1,14 ± 0,07	0,37 ± 0,16	<0,001
Placebo	85	1,13 ± 0,08	-1,52 ± 0,16	
<b>DMO de cuello femoral</b>				
0,625	84	0,91 ± 0,14	1,74 ± 0,43	<0,001

Región Evaluada	No. de Mujeres	Inicio del Estudio (g/cm <sup>2</sup> ) Media ± DE	Cambio desde el Inicio del Estudio (%) Media Ajustada ± DE	Valores de p vs. Placebo
Grupo de Tratamiento <sup>a</sup>				
0,45	91	0,89 ± 0,13	1,95 ± 0,41	<0,001
0,3	87	0,86 ± 0,11	0,57 ± 0,42	<0,001
Placebo	85	0,88 ± 0,14	-1,81 ± 0,43	
DMO del trocánter femoral				
0,625	84	0,78 ± 0,13	3,78 ± 0,57	<0,001
0,45	91	0,76 ± 0,12	3,46 ± 0,54	<0,110
0,3	87	0,75 ± 0,10	3,19 ± 0,55	0,003
Placebo	85	0,75 ± 0,12	0,93 ± 0,56	

<sup>a</sup>: Identificados por la dosis (mg) de EC o placebo.

DMO=Densidad Mineral Ósea; L<sub>2</sub> a L<sub>4</sub>=columna lumbar antiposterior; LOCF=última observación considerada; DE=desviación estándar; EE=error estándar”

Los marcadores de producción ósea osteocalcina sérica y N-telopéptido urinario disminuyeron significativamente (p < 0,001) en todos los grupos de tratamiento con el medicamento activo en los ciclos 6, 13, 19, y 26 comparado con el grupo de placebo. Se observaron disminuciones medias mayores con respecto a los valores al inicio del estudio en los grupos activos que las observadas en el grupo de placebo. En el grupo de placebo se observaron con menos frecuencia diferencias significativas en el calcio urinario.

### **16.5 Efectos sobre el hipogonadismo femenino**

Tabletas de EC: En estudios clínicos sobre pubertad tardía debido a hipogonadismo femenino, el desarrollo de las mamas se indujo por dosis bajas de hasta 0,15 mg. La dosis puede titularse gradualmente de forma ascendente a intervalos de 6 a 12 meses como sea necesario para lograr el avance a la edad ósea apropiada y el cierre epifisario eventual. Los datos existentes sugieren que la dosis de 0,625 mg es suficiente para inducir menstruaciones cíclicas artificiales con un tratamiento de gestágeno secuencial y para mantener la densidad mineral ósea después de que se ha alcanzado la madurez ósea.

### **16.6 Estudios de la Iniciativa de Salud para la Mujer (WHI)**

La Iniciativa de Salud para la Mujer (WHI) incluyó en dos subestudios aproximadamente 27.000 mujeres posmenopáusicas predominantemente sanas para evaluar los riesgos y beneficios de los estrógenos conjugados (EC) [0,625 mg diarios] solos o combinados con acetato de medroxiprogesterona (AMP) [0,625 mg/2,5 mg diarios] comparados con placebo para prevenir algunas enfermedades crónicas. El criterio de valoración principal fue la incidencia de la cardiopatía coronaria (CC), definida como infarto de miocardio (IM) no mortal, IM silencioso y muerte por CC, con cáncer de mama invasivo como el principal pronóstico adverso. Un “índice global” incluyó la primera ocurrencia de CC, cáncer de mama invasivo, accidentes cerebrovasculares, embolia pulmonar (EP), cáncer de endometrio

(únicamente en el subestudio de EC más AMP), cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte por otras causas. El estudio no evaluó el efecto de los EC solos o de los EC más AMP sobre los síntomas menopáusicos.

### Subestudio con Estrógeno Solo de WHI

El subestudio con estrógeno solo de WHI fue interrumpido tempranamente porque se observó un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular y se consideró que no se podría obtener más información relacionada con los riesgos y beneficios del estrógeno sólo para los criterios de valoración primarios preestablecidos.

En la Tabla 6 se presentan los resultados del subestudio de estrógeno solo, que incluyó 10.739 mujeres (con edad promedio de 63,6 años, que variaba entre 50 y 79 años; 75,3% blancas; 15,1% negras; 6,1% hispánicas; 3,6% otras), después de un seguimiento promedio de 7,1 años.

En el subestudio con estrógeno sólo de WHI, no existieron efectos generales significativos sobre el riesgo relativo (RR) de CC (RR 0,95, intervalo de confianza nominal [ICn] del 95% 0,78-1,16); se reportó un RR de CC levemente elevado al comienzo del periodo de seguimiento y disminuyó con el paso del tiempo. No se reportó un efecto significativo sobre el RR de cáncer invasivo de mama (RR 0,80; ICn de 95% 0,62-1,04) o cáncer colorrectal (RR 1,08, ICn del 95%; 0,75-1,55). La utilización de estrógeno se asoció con el aumento estadísticamente significativo del riesgo de accidente cerebrovascular (RR 1,33, ICn de 95% 1,05-1,68) y trombosis venosa profunda (DVT) (RR 1,47, ICn de 95% 1,06-2,06). El RR de EP (Embolia Pulmonar) (RR 1,37, ICn de 95% 0,90-2,07) no aumentó significativamente. Con la utilización de estrógeno se reportó una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fractura de cadera, vertebral y del total de fracturas [(RR 0,65, nCI del 95% 0,45-0,94), (RR 0,64, ICn de 95% 0,44-0,93), y (RR 0,71, ICn de 95% 0,64-0,80), respectivamente]. El subestudio de estrógeno sólo no reportó un efecto estadísticamente significativo sobre la muerte debida a otras causas (RR 1,08, ICn de 95% 0,88-1,32) o un efecto sobre el riesgo de mortalidad total (RR 1,04, ICn de 95% 0,88-1,22). Estos intervalos de confianza no están ajustados para perspectivas múltiples y comparaciones múltiples.

**TABLA 6. RIESGO RELATIVO Y ABSOLUTO OBSERVADO EN EL SUBESTUDIO CON ESTRÓGENO SOLO DE WHI<sup>a</sup>**

Evento	Riesgo Relativo EC vs. Placebo (ICn de 95% <sup>b</sup> )	Placebo n = 5.429	EC n = 5.310
		Riesgo Absoluto por 10.000 mujeres-año	
Eventos CC <sup>c</sup>	0,95 (0,78-1,16)	57	54
IM no mortal <sup>c</sup>	0,91 (0,73-1,14)	43	40
Muerte por CC <sup>c</sup>	1,01 (0,71-1,43)	16	16
Todos los Accidentes Cerebrovasculares <sup>b</sup>	1,33 (1,05-1,68)	33	45

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR  
 PREMARIN® GRAGEAS 0.3 mg Y 0.625 mg Y  
 PREMARIN® CREMA VAGINAL  
 CDS v 29.0

Accidente cerebrovascular isquémico <sup>c</sup>	1,55 (1,19-2,01)	25	38
Trombosis venosa profunda <sup>c,d</sup>	1,47 (1,06-2,06)	15	23
Embolia pulmonar <sup>c</sup>	1,37 (0,90-2,07)	10	14
Cáncer invasivo de mama <sup>c</sup>	0,80 (0,62-1,04)	34	28
Cáncer colorrectal <sup>e</sup>	1,08 (0,75-1,55)	16	17
Fractura de cadera <sup>c</sup>	0,65 (0,45-0,94)	19	12
Fracturas vertebrales <sup>c,d</sup>	0,64 (0,44-0,93)	18	11
Fracturas de antebrazo/muñeca <sup>c,d</sup>	0,58 (0,47-0,72)	59	35
Fracturas totales <sup>c,d</sup>	0,71 (0,64-0,80)	197	144
Muerte debida a otras causas <sup>e,f</sup>	1,08 (0,88-1,32)	50	53
Mortalidad total <sup>c,d</sup>	1,04 (0,88-1,22)	75	79
Índice global <sup>g</sup>	1,02 (0,92-1,13)	201	206

<sup>a</sup> Adaptado de varias publicaciones de WHI. Las publicaciones de WHI se pueden encontrar en [www.nhlbi.nih.gov/whi](http://www.nhlbi.nih.gov/whi).

<sup>b</sup> Intervalos de confianza nominales no ajustados para perspectivas múltiples y comparaciones múltiples.

<sup>c</sup> Los resultados se basan en datos asignados centralmente durante un seguimiento promedio de 7,1 años.

<sup>d</sup> No incluido en el índice global

<sup>e</sup> Los resultados se basan en un seguimiento promedio de 6,8 años.

<sup>f</sup> Todas las muertes, excepto las producidas por cáncer de mama o colorrectal, CC probable/confirmada, PE o enfermedad cerebrovascular.

<sup>g</sup> Un subconjunto de eventos fue combinado en un "índice global", definido como la ocurrencia más temprana de eventos CC, cáncer invasivo de mama, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte debida a otras causas.

La Tabla 7 presenta los principales resultados del subestudio de estrógeno sólo estratificados por edad al inicio del estudio.

**TABLA 7. Resultados del Subestudio con Estrógeno Solo de la Iniciativa de Salud para la Mujer Estratificado por Edad al Inicio del Estudio**

EDAD						
Punto Final	50-59 años		60-69 años		70-79 años	
	EC (N=163 7)	Placebo (N=1673)	EC (N=2387)	Placebo (N=2465)	EC (N=1286)	Placebo (N=1291)

TABLA 7. Resultados del Subestudio con Estrógeno Solo de la Iniciativa de Salud para la Mujer Estratificado por Edad al Inicio del Estudio

EDAD						
Punto Final	50-59 años		60-69 años		70-79 años	
	EC (N=1637)	Placebo (N=1673)	EC (N=2387)	Placebo (N=2465)	EC (N=1286)	Placebo (N=1291)
<b>CC <sup>a,b</sup></b>						
Número de Casos	21	34	96	106	84	77
Riesgo Absoluto (N) <sup>c</sup>	17	27	58	62	98	88
Razón de Peligro (IC de 95%)	0,63 (0,36-1,09)		0,94 (0,71-1,24)		1,13 (0,82-1,54)	
<b>Accidente Cerebrovascular <sup>b</sup></b>						
Número de casos	18	21	84	54	66	52
Riesgo Absoluto (N) <sup>c</sup>	15	17	51	31	76	59
Razón de Peligro (IC del 95%)	0,89 (0,47-1,69)		1,62 (1,15-2,27)		1,21 (0,84-1,75)	
<b>DVT <sup>b</sup></b>						
Número de casos	16	10	39	29	30	20
Riesgo Absoluto (N) <sup>c</sup>	13	8	23	17	34	22
Razón de Peligro <sup>d</sup> (IC del 95%)	1,64 (0,74-3,60)		3,02 (1,51-6,06)		4,54 (2,22-9,31)	
<b>VTE <sup>b</sup></b>						
Número de casos	20	15	54	43	37	28
Riesgo Absoluto (N) <sup>c</sup>	16	12	32	25	42	31
Razón de Peligro <sup>d</sup> (IC del 95%)	1,37 (0,70-2,68)		2,82 (1,59-5,01)		3,77 (2,07-6,89)	
<b>Embolia Pulmonar<sup>b</sup></b>						
Número de casos	12	8	28	17	12	14
Riesgo Absoluto (N) <sup>c</sup>	10	6	17	10	14	16
Razón de Peligro <sup>d</sup> (IC del 95%)	1,54 (0,63-3,77)		2,80 (1,28-6,16)		2,36 (0,96-5,80)	
<b>Cáncer Invasivo de Mama</b>						
Número de casos	25	35	42	60	27	29
Riesgo Absoluto (N) <sup>c</sup>	21	29	26	36	32	34
Razón de Peligro (IC del 95%)	0,72 (0,43-1,21)		0,72 (0,49-1,07)		0,94 (0,56-1,60)	
<b>Cáncer Colorectal</b>						
Número de casos	8	14	26	31	27	13

TABLA 7. Resultados del Subestudio con Estrógeno Solo de la Iniciativa de Salud para la Mujer Estratificado por Edad al Inicio del Estudio

EDAD		50-59 años		60-69 años		70-79 años	
Punto Final		EC (N=163 7)	Placebo (N=1673)	EC (N=2387)	Placebo (N=2465)	EC (N=1286)	Placebo (N=1291)
Riesgo Absoluto (N) <sup>c</sup>		7	12	16	19	32	15
Razón de Peligro (HR del 95%)		0,59 (0,25-1,41)		0,88 (0,52-1,48)		2,09 (1,08-4,04)	
Fractura de Cadera <sup>b</sup>							
Número de casos		5	1	9	20	32	52
Riesgo Absoluto (N) <sup>c</sup>		4	1	5	12	37	52
Razón de Peligro (HR del 95%)		5,02 (0,59-43,02)		0,47 (0,22-1,04)		0,64 (0,41-0,99)	
Total Fracturas <sup>b</sup>							
Número de casos		153	173	220	348	167	240
Riesgo Absoluto (N) <sup>c</sup>		126	139	132	201	191	269
Razón de Peligro (HR del 95%)		0,90 (0,72-1,12)		0,63 (0,53-0,75)		0,70 (0,57-0,85)	
Mortalidad General <sup>b</sup>							
Número de casos		34	48	129	131	134	113
Riesgo Absoluto (N)		28	38	77	75	153	127
Razón de Peligro (HR del 95%)		0,71 (0,46-1,11)		1,02 (0,80-1,30)		1,20 (0,93-1,55)	

<sup>a</sup> CC se define como infarto del miocardio o muerte coronaria.

<sup>b</sup> Se basa en los datos asignados sobre una duración media de terapia de 7,1 años.

<sup>c</sup> El riesgo absoluto es por 10.000 mujeres-año.

<sup>d</sup> Razones de peligro HR VTE comparadas con las mujeres de 50-59 años que tomaron placebo

El momento de inicio de la terapia con estrógenos con relación al comienzo de la menopausia puede afectar el perfil general de riesgo-beneficio. El subestudio de estrógeno sólo de WHI estratificado por edad mostró en mujeres de 50-59 años de edad, una tendencia no significativa hacia la reducción del riesgo para CC y Mortalidad general comparada con el grupo de placebo en mujeres que iniciaron terapias con hormonas más pronto después del inicio de la menopausia que las que iniciaron terapia mucho después del momento de inicio de la menopausia.



### **16.7 Estudio de la Memoria Realizado por la Iniciativa de Salud para la Mujer**

En el Estudio de la Memoria Realizado por la Iniciativa de Salud para la Mujer (WHIMS) con estrógeno solo, que es un estudio auxiliar de WHI, se incluyeron 2.947 mujeres posmenopáusicas y en su mayoría sanas sometidas a histerectomía de 65 o más años de edad (45 por ciento eran de 65 a 69 años de edad; 36 por ciento eran de 70 a 74 años de edad y 19 por ciento eran de 75 o más años de edad) para evaluar los efectos de los EC (0,625 mg) administrados diariamente sobre la incidencia de probable demencia (criterio de valoración principal) comparado con placebo.

Después de un seguimiento promedio de 5,2 años, el riesgo relativo de probable demencia para EC solo versus placebo fue 1,49 (IC de 95 por ciento: 0,83-2,66). El riesgo absoluto de probable demencia para EC sólo versus placebo fue 37 versus 25 casos por cada 10.000 mujeres-año. En la forma como se define en este estudio la demencia probable incluye la Enfermedad de Alzheimer (EA), demencia vascular (DVa) y los tipos de demencia combinados (que presentan características de EA y DVa). La clasificación más común de demencia probable en los grupos de tratamiento y con placebo fue la EA. Como el estudio se realizó en mujeres entre 65 y 79 años de edad, se desconoce si estos hallazgos aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes (ver sección 5.4, *Demencia* y sección 10, *USO GERIÁTRICO*).

## **17. FARMACOCINÉTICA**

### **Absorción**

Los estrógenos conjugados son solubles en agua y se absorben bien en las vías gastrointestinales después de la liberación desde la fórmula del medicamento. La tableta de EC libera estrógenos conjugados lentamente durante varias horas. Las concentraciones plasmáticas máximas se obtiene aproximadamente 6-10 horas después de la administración de la tableta de EC. Los estrógenos generalmente se eliminan, de acuerdo con las necesidades, casi de forma paralela con un rango de vida media entre 10-20 horas, durante la corrección de las concentraciones endógenas.

### **Distribución**

La distribución de estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen a lo largo de todo el cuerpo y son generalmente encontrados en concentraciones mayores en los órganos objetivos de la hormona sexual. Los estrógenos circulan en la sangre unidos a la globulina de unión a hormonas (SHBG) y la albúmina.

### **Metabolismo**

Los estrógenos exógenos se metabolizan de la misma manera que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. Estas transformaciones toman lugar principalmente en el hígado. El estradiol se convierte de forma reversible a estrona y ambos pueden ser convertidos a estriol que es el metabolito urinario mayor. Los estrógenos también experimentan recirculación enterohepática vía la conjugación en el hígado con sulfatos y la glucurónida, la secreción biliar de conjugados dentro del intestino, y la hidrólisis en el



intestino seguida por la reabsorción. En mujeres posmenopáusicas, una proporción significativa de los estrógenos circulantes existen como conjugados sulfatados, especialmente el sulfato de estrona, que sirve como reserva circulante para la formación de más estrógenos activos.

***Excreción***

El Estradiol, la Estrona y el Estriol se excretan en la orina, junto con la glucurónida y los conjugados sulfatados.

***Poblaciones Especiales***

No se realizaron estudios farmacocinéticos con poblaciones especiales, incluyendo mujeres con deterioro renal o hepático.

**18. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS**

**18.1 ALMACENAMIENTO**

**Premarin® Crema vaginal:** Almacenar a una temperatura no mayor a 30°C.

**Premarin® Grageas 0.3 mg y 0.625 mg:** Almacenar a una temperatura no mayor a 30°C.

---