Wyeth®

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CONPREMIN 0,3 mg TABLETAS

CONPREMIN 0,625 mg TABLETAS

(Estrógenos conjugados naturales)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CONPREMIN

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Estrógenos Conjugados

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1. Indicaciones clínicas[100]

Tratamiento de síntomas vasomotores moderados a severos asociados a la falta de estrógeno.

Prevención y manejo de la osteoporosis asociada a la falta de estrógeno. Si se prescribe únicamente para prevenir la osteoporosis posmenopáusica, el tratamiento se debe restringir solamente a mujeres en riesgo importante de osteoporosis y se deben considerar cuidadosamente los medicamentos sin estrógenos.

Vaginitis y uretritis atróficas.

Hipoestrogenismo femenino.

No iniciar o continuar el tratamiento de reemplazo de estrógeno o el tratamiento de reemplazo hormonal para prevenir la enfermedad cardiovascular o la demencia (Consulte la Sección 4.4 Riesgo cardiovascular y demencia).

4.2. Posología y método de administración

Los beneficios y riesgos del tratamiento con estrógeno (TE) siempre se deben evaluar cuidadosamente, incluso la consideración del surgimiento de riesgos a medida que continúa el tratamiento (consulte la sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de administración, Neoplasias malignas). Los estrógenos con o sin progestinas deben prescribirse en las dosis efectivas mínimas y durante el menor tiempo posible de manera coherente con los objetivos del tratamiento y los riesgos para la mujer individual.

Las tabletas deben tomarse enteras; no divididas, aplastadas ni disueltas en la boca. [100]

Tratamiento de los síntomas vasomotores severos y/o vaginitis y uteritis atróficas, asociados con la falta de estrógeno [100]

Si se prescribe un estrógeno a una mujer posmenopáusica con útero, puede ser apropiada la adición de progestina (consulte la sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de administración, Neoplasias malignas). En algunos casos, es posible que mujeres sometidas a histerectomía con antecedentes de endometriosis necesiten progestina [2] (consulte la Sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de administración, Exacerbación de otras afecciones).

En un ensayo de 52 semanas de duración con una crema vaginal de estrógenos conjugados sola (en ausencia de progestina), 0,5 g dos veces por semana o 0,5 g 3 semanas sí y 1 semana no, no hubo evidencia de hiperplasia endometrial ni de carcinoma endometrial. [3]

Considere el uso de productos vaginales tópicos cuando trate únicamente la atrofia vulvar y vaginal. [4]

Prevención y manejo de la osteoporosis asociada a la falta de estrógeno

- Si se prescribe únicamente para prevenir la osteoporosis posmenopáusica, el tratamiento se debe considerar solamente para mujeres en riesgo importante de osteoporosis y se deben considerar cuidadosamente los medicamentos sin estrógenos [100]

Hipoestrogenismo femenino

- Administrar en ciclos (p.ej., tres semanas sí y una semana no). [100]

Tratamiento de la castración femenina o insuficiencia ovárica primaria

- Administrar en ciclos (p.ej., tres semanas sí y una semana no). [100]

Administración en niñas

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricas. El tratamiento con estrógenos en niñas prepúberes induce el desarrollo prematuro de las mamas y la cornificación vaginal, y puede inducir el sangrado uterino. [100]

Dado que la administración de dosis altas y repetidas de estrógeno durante períodos prolongados han demostrado acelerar el cierre epifisario, el tratamiento hormonal no debe iniciarse antes de que haya ocurrido este cieere para no afectar el crecimiento final. [5,100]

Administración en pacientes ancianas

No ha habido una cantidad suficiente de mujeres geriátricas involucrada en estudios clínicos que utilizaran CONPREMIN para determinar si aquellas de más de 65 años de edad difieren de las mujeres más jóvenes en su respuesta a CONPREMIN.

Estudio de la Iniciativa de la Salud de la Mujer (WHI)

En el subestudio de estrógeno solo de la WHI (CE [0,625 mg a diario en comparación con el placebo), hubo un riesgo relativo más elevado de apoplejía en las mujeres mayores de 65 años de edad (consulte la Sección 5.1, Propiedades farmacodinámicas, Estudios WHI). [6]

Estudio de Memoria de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHIMS)

En el estudio WHIMS con mujeres posmenopáusicas entre 65 y 79 años de edad, hubo un aumento en el riesgo de desarrollar demencia probable en las mujeres tratadas con estrógeno solo en comparación con placebo. Se desconoce si este descubrimiento se aplica a las mujeres posmenopáusicas más jóvenes. [7] (Consulte la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso, Demencia y la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Estudio WHIM [7])

4.3. Contraindicaciones

- Embarazo confirmado o presunto (Consulte la sección 4.6, Fertilidad, embarazo y lactancia).
- Sangrado uterino anormal no diagnosticado.
- Cáncer de mama confirmado, presunto o antecedentes. [100]
- Neoplasia dependiente del estrógeno confirmada o presunta (p. ej.: cáncer endometrial, hiperplasia endometrial).
- Enfermedad tromboembólica arterial confirmada (p. ej.: apoplejía, infarto de miocardio) o tromboembolismo venoso (como trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar) activos o antecedentes.
- Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica.
- Trastornos trombofílicos confirmados (p. ej.: proteína C, proteína S o falta de antitrombina). [8, 9, 10, 11]
- Hipersensibilidad a algún componente de este medicamento.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de administración

General

Terapia combinada de estrógeno y progestina: Existen riesgos adicionales o aumentados que pueden asociarse con la administración del tratamiento combinado de estrógeno y progestina en

comparación con el uso de regímenes de estrógeno solo. Estos incluyen un mayor riesgo de infarto de miocardio, embolismo pulmonar, cáncer de mama invasivo y cáncer de ovario. [12, 13, 14, 15]

Riesgo cardiovascular

Se ha informado que la TE aumenta el riesgo de apoplejía [6] y de trombosis venosa profunda (DVT) [16]. Las pacientes que presentan factores de riesgo de trastornos trombóticos deben mantenerse bajo una observación cuidadosa.

Las pacientes que presentan riesgo de desarrollar migrañas con aura pueden estar en riesgo de apoplejías isquémicas y deben mantenerse bajo una observación cuidadosa [17].

Apoplejía

En el subestudio de estrógeno solo de la WHI, se informó un aumento de importancia estadística en el riesgo de apoplejía en las mujeres de 50 a 79 años de edad que recibían diariamente CE (0,625 mg) en comparación con las mujeres que recibían el placebo (45 en comparación con 33 por cada 10.000 mujeres-años). El aumento en el riesgo se demostró en el primer año y persistió. [6]

Los análisis de subgrupo de las pacientes de 50 a 59 años de edad sugieren que no hubo un aumento en el riesgo de apoplejía en las mujeres tratadas con CE (0,625 mg) en comparación con las que recibían placebo (18 en comparación con 21 cada 10.000 años-mujer). [18, 100]

En caso de que se presente o sospeche de apoplejía, se deberá interrumpir de inmediato el tratamiento con CONPREMIN (consulte la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas). [6]

Tromboembolismo venoso

En el subestudio de estrógeno solo de la WHI, se informó un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) de importancia estadística (23 en comparación con 15 por cada 10.000 personas-años). Se informó un aumento en el riesgo de embolismo pulmonar (EP), aunque no alcanzó una importanciaestadística. El aumento en el riesgo de tromboembolia venosa (TEV) (TVP y EP) se demostró durante los primeros dos años (30 en comparación con 22 por 10.000 personas-años). [16]

En caso de que se presente o sospeche de TEV, se deberá interrumpir de inmediato el tratamiento con CONPREMIN (consulte la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas). [16]

Si se desarrollan anormalidades visuales, interrumpa el tratamiento con CONPREMIN pendiente de examen si hay una pérdida repentina de la visión, ya sea parcial o completa o una aparición repentina de proptosis, diploplía o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones vasculares retinales, CONPREMIN debe retirarse. Se ha informado trombosis vascular retinal en pacientes que recibían estrógenos con o sin progestinas. [19, 20, 21, 22, 23, 24]

Si es factible, CONPREMIN debe interrumpirse durante al menos cuatro a seis semanas antes de una cirugía del tipo asociado con un mayor riesgo de tromboembolismo o durante períodos de inmovilización prolongada.

Neoplasias malignas

Cáncer de endometrio

El consumo de estrógenos sin oposición en mujeres con útero-intacto ha sido asociado con un mayor riesgo de cáncer de endometrio (consulte la Sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de administración, Exacerbación de otras afecciones y la sección 5.1, Propiedades farmacodinámicas).

El riesgo informado de cáncer de endometrio entre usuarias de estrógenos sin oposición es aproximadamente de 2 a 12 veces mayor que en las no usuarias, y parece dependiente de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos. El mayor riesgo parece asociado con el consumo prolongado, que aumenta los riesgos de 15 a 24 veces durante 5 a 10 años o más, y se demostró que este riesgo persiste durante al menos 8 a 15 años después de interrumpir la TE. Se demostró que la adición de progestina al tratamiento posmenopáusico con estrógenos reduce el riesgo de hiperplasia endometrial, que podría ser una precursora del cáncer de endometrio (consulte la Sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales y de administración, General). [12, 15]

Es importante realizar la vigilancia clínica de todas las pacientes tratadas con estrógeno o combinaciones de estrógeno más progestina. Deben tomarse medidas diagnósticas adecuadas para descartar la malignidad en todos los casos de sangrado uterino anormal persistente o recurrente no diagnosticado.

Cáncer de mamas

Los estudios acerca del consumo de estrógenos por mujeres posmenopáusicas han informado resultados incoherentes sobre los riesgos de cáncer de mama. El ensayo clínico aleatorizado más importante que proporciona información sobre este tema es WHI (consulte la Sección 5.1, Propiedades farmacodinámicas). En el subestudio de estrógeno solo de la WHI, después de un promedio de 7,1 años de seguimiento, el EC (0,625 mg a diario) no fue asociado con un aumento en el riesgo de cáncer de mama invasivo. [25] Algunos estudios de observación han informado un mayor riesgo de cáncer de mama para el tratamiento de estrógeno solo después de varios años de consumo. El riesgo aumentó con la duración de la administración y pareció volver al período basal en el plazo de aproximadamente cinco años después de la suspensión del tratamiento (solamente los estudios observacionales disponen de datos sustanciales sobre el riesgo después de la suspensión). [26, 27, 100]

Se informó que el tratamiento de estrógeno provoca un aumento de mamografías anormales que requieren evaluación adicional. [25]

Cáncer de ovarios

En algunos estudios epidemiológicos, el tratamiento con estrógeno se asoció con un aumento en el riesgo de cáncer de ovario luego de varios años de tratamiento. Otros estudios epidemiológicos no han encontrado estas asociaciones. [12]

Demencia

El grupo de estrógeno solo del estudio WHIMS, un estudio complementario de la WHI que incluyó a mujeres posmenopáusicas de entre 65 y 79 años de edad, informó un riesgo relativo (RR) de demencia probable para los estrógenos conjugados solos en comparación con 1,49 [RR 1,49 (IC 95%: 0,83; 2,66)] (Consulte la sección 5.1, Propiedades farmacodinámicas). [7]

Se desconoce si este descubrimiento se aplica a las mujeres posmenopáusicas más jóvenes. [7]

Enfermedad de la vesícula biliar

Se informó un aumento de 2 a 4 veces en el riesgo de enfermedad de la vesícula biliar que requirió cirugía en pacientes tratadas con TE. [10]

Hipercalcemia

La administración de estrógenos puede provocar hipercalcemia severa en pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea. En caso de producirse, se debe interrumpir la administración del medicamento además de tomar las medidas apropiadas para reducir el nivel sérico de calcio. [28]

Tratamiento paliativo en hombres

Un ensayo clínico prospectivo amplio con pacientes hombres demostró que una dosis alta de estrógeno (5 mg de estrógenos conjugados por día), comparable con las dosis usadas para tratar el cáncer de próstata y de mama, aumenta los riesgos de infarto de miocardio no fatal, embolia pulmonar y tromboflebitis. [29]

Inmune

Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema, especialmente en pacientes con angioedema hereditario. [30, 31, 32, 33]

Retención de líquidos

Debido a que los estrógenos pueden ocasionar cierto grado de retención de líquidos, las pacientes con patologías que puedan ser afectadas por este factor, como la insuficiencia renal o cardíaca, merecen especial observación cuando se prescriban estrógenos. [34, 35, 36, 100]

Hipertrigliceridemia

En el Estudio de Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógeno (HOPE por sus siglas en inglés), los aumentos porcentuales medios desde el período basal en los triglicéridos séricos después de un año de tratamiento con EC de 0,625 mg, 0,45 mg y 0,3 mg y placebo fueron de 34,2; 30,2; 25,0 y 10,8, respectivamente.[37, 100]

Se debe tener precaución en pacientes con hipertrigliceridemia preexistente, ya que se han informado casos raros de grandes aumentos en los triglicéridos plasmáticos que produjeron pancreatitis en pacientes que recibían tratamiento de estrógenos en esta población. [38, 100]

Función hepática deteriorada y antecedentes de ictericia colestásica

En el caso de los pacientes con antecedentes de ictericia colestásica asociada con el consumo de estrógeno en el pasado o con el embarazo, se debe tener precaución y en caso de recurrencia, se debe interrumpir el tratamiento con el medicamento. Los estrógenos pueden metabolizarse de manera deficiente en pacientes que tienen la función hepática deteriorada. [39]

Aumento de la presión arterial

En una pequeña cantidad de informes de casos, se han atribuido aumentos sustanciales en la presión arterial durante la TE a las reacciones idiosincráticas a los estrógenos. En un ensayo clínico amplio, aleatorizado, controlado con placebo, no se observó un efecto generalizado de la TE sobre la presión arterial. [40, 41, 42, 43, 44, 45, 46]

Exacerbación de otras afecciones

El tratamiento con estrógeno puede causar exacerbación de trastornos como asma, epilepsia, migraña con o sin aura [47, 48, 49], otosclerosis [50, 51], porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos [52] y debe prescribirse con precaución en mujeres con estas patologías.

La endometriosis puede exacerbarse con la administración del tratamiento con estrógeno. Se han informado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas luego de una histerectomía con terapia de estrógeno solo. En el caso de mujeres de las cuales se sabe que tienen endometriosis residual luego de una histerectomía, se debe considerar la adición de progestina.[53,100]

Hipocalcemia

Los estrógenos deben administrarse con precaución en pacientes con una posible predisposición a hipocalcemia severa. [54]

Hipotiroidismo

La administración de estrógeno produce un aumento en los niveles de globulina fijadora de tiroxina (TBG). Las pacientes que dependen del tratamiento con hormona tiroidea y que reciben

estrógenos podrían requerir dosis aumentadas del tratamiento de reemplazo de hormona tiroidea. Estas mujeres deben hacerse controlar la función tiroidea para mantener sus niveles de hormona tiroidea libre en un rango aceptable. [55] (Consulte la sección 4.5, Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción)

Monitoreo de laboratorio [100]

La administración de estrógeno debe depender de la respuesta clínica y no de los niveles de hormona (p.ej., estradiol, FSH).

4.5. Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Los datos de un estudio de interacciones medicamentosas que involucraba estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona indican que la disposición farmacocinética de ambos medicamentos no se altera cuando los medicamentos se coadministran. No se realizaron otros estudios clínicos de interacciones medicamentosas con estrógenos conjugados.

Estudios in vitro e in vivo demostraron que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores del CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los medicamentos a base de estrógenos. Los inductores del CYP3A4, tales como preparados a base de hierba de San Juan (Hypericum perforatum), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona [100] pueden reducir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y provocar una posible reducción de los efectos clínicos y/o alteraciones en el perfil de sangrado uterino. Los inhibidores del CYP3A4, tales como cimetidina, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y el jugo de toronja [100], pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y provocar efectos secundarios.

Interferencia con pruebas de diagnóstico de laboratorio y otras pruebas [100]

Interacciones de pruebas de laboratorio [100]

El aumento en el recuento de plaquetas disminuyó los niveles de antitrombina III, y aumentó el antígeno plasminógeno y la actividad.

Los estrógenos aumentan la globulina ligada a la tiroides (TBG), lo que resulta en un aumento de la hormona tiroidea total circulante, según se mide a través del yodo unido a proteínas (PBI), los niveles de T_4 por columna o por radioinmunoensayo o los niveles de T_3 por radioinmunoensayo. La captación de resina de T_3 disminuye, lo que refleja el aumento de la TBG. Las concentraciones de T_4 libre y T_3 libre permanecen inalteradas.

Otras proteínas ligadas pueden elevarse en el suero, por ejemplo, la globulina ligada a los corticosteroides (CBG), la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) lo que produce una mayor circulación de corticosteroides y esteroides sexuales, respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas pueden reducirse. [58]

Aumento de las concentraciones de subfracciones de colesterol HDL y HDL_2 plasmático, disminución de las concentraciones de colesterol LDL, aumento de los niveles de triglicéridos.

Tolerancia a la glucosa deteriorada.

Puede reducirse la respuesta a la metirapona.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

CONPREMIN no debe utilizarse durante el embarazo (consulte la Sección 4.3, Contraindicaciones).

Si se presenta el embarazo durante la administración de CONPREMIN, se deberá suspender de inmediato el tratamiento. [100]

Lactancia

No se debe administrar CONPREMIN durante la lactancia. [59, 100]

Se sabe que la administración de estrógeno a las madres en período de lactancia reduce la cantidad y la calidad de la leche materna. Cantidades detectables de estrógenos han sido identificadas en la leche de madres que recibían el medicamento. Se debe tener precaución cuando se administran estrógenos a mujeres en período de lactancia. [59]

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria [100]

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en la Tabla según las categorías de frecuencia de CIOMS[74]:

Muy comunes:	≥10%
Comunes:	≥1% y <10%
Poco comunes:	≥0,1% y <1%
Raros:	≥0,01% y <0,1%
Muy raros:	<0,01%

Clasificación por Órganos y Sistemas	*Reacción Adversa*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Común	**Sangrado uterino anormal; mastalgia, sensibilidad, aumento del volumen, secreción; leucorrea**[60]
Poco común	**Cambio en el flujo menstrual; cambio en el ectropión y la secreción cervical**
Raro	**Dismenorrea / dolor pélvico; galactorrea; aumento del tamaño de los leiomiomas uterinos**
Muy raro	**Hiperplasia endometrial**
Se desconoce	**Ginecomastia en hombres**[61]
Trastornos gastrointestinales	
Poco común	**Náuseas; hinchazón; dolor abdominal**
Raro	**Vómitos; pancreatitis; colitis isquémica**[62]
Trastornos del sistema nervioso	
Poco común	**Mareos; dolor de cabeza; migraña; nerviosismo**
Raro	**Accidente cerebrovascular / apoplejía; exacerbación de la epilepsia**
Muy raro	**Exacerbación de la corea**[63]
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos	
Común	**Artralgia; calambres en las piernas**
Trastornos psiquiátricos	
Poco común	**Cambios en la libido; trastornos del estado de ánimo; depresión; demencia**[7]
Raro	**Irritabilidad**
Trastornos vasculares	
Poco común	Trombosis venosa[16]**;** embolia pulmonar[16, 72]
Raro	**Tromboflebitis superficial**[64]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
Poco común	**Edema**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Común	**Alopecia**

Clasificación por Órganos y Sistemas	*Reacción Adversa*
Poco común	**Cloasma / melasma; hirsutismo; prurito; erupción cutánea**
Muy raro	**Eritema multiforme; eritema nodoso**
Trastornos hepatobiliares	
Poco común	**Enfermedad de la vesícula biliar[65]**
Muy raro	**Ictericia colestásica**
Infecciones e infestaciones	
Poco común	**Vaginitis, incluida la candidiasis vaginal**
Neoplasias benignas y malignas (incluidos quistes y pólipos)	
Raro	**Cáncer de mama; cáncer de ovario[12]; cambios fibroquísticos de la mama[66]; potenciación de crecimiento de meningioma benigno [67, 68]**
Muy raro	**Cáncer endometrial; agrandamiento de hemangiomas hepáticos**[52]
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco común	**Hipersensibilidad**[69]
Raro	**Urticaria, angioedema**[70]**; reacciones anafilácticas/anafilactoides**
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Raro	**Intolerancia a la glucosa**
Muy raro	**Exacerbación de la porfiria; hipocalcemia (en pacientes con enfermedades que puedan predisponerlos a una hipocalcemia severa)** [71]
Trastornos oculares	
Poco común	**Intolerancia a los lentes de contacto**
Muy raro	**Trombosis vascular retinal**
Trastornos cardíacos	
Raro	**Infarto de miocardio**[14]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raro	**Exacerbación del asma**

Clasificación por Órganos y Sistemas	*Reacción Adversa*
Exploraciones complementarias	
Común	**Cambios en el peso (aumento o descenso); aumento de los triglicéridos**[73]
Muy raro	**Aumento de la presión arterial**

4.9. Sobredosis

Los síntomas de sobredosis de los productos que contienen estrógeno en adultos y niños pueden incluir náuseas, vómitos, sensibilidad mamaria, mareos, dolor abdominal, adormecimiento/fatiga; en las mujeres puede ocurrir sangrado por supresión. No existe un antídoto específico y si se necesita tratamiento adicional, este debe ser sintomático. [82]

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción [100]

Los estrógenos endógenos son en gran medida responsables por el desarrollo y el mantenimiento del sistema reproductivo femenino y 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, al nivel del receptor. [100]

La fuente principal de estrógeno en las mujeres adultas de ciclos normales es el folículo ovárico, que secreta de 70 a 500 mcg de estradiol a diario, según la etapa del ciclo menstrual. Después de la menopausia, la mayor parte del estrógeno endógeno es producida por conversión de la androstenediona, que es secretada por la corteza adrenal, a la estrona de los tejidos periféricos. Entonces, la estrona y la forma conjugada de sulfato, el sulfato de estrona, son los estrógenos circulantes más abundantes en las mujeres posmenopáusicas. [100]

Los estrógenos actúan mediante la unión a receptores nucleares en los tejidos receptivos del estrógeno. Hasta la fecha, se han identificado dos receptores de estrógeno. Estos varían en proporción de un tejido a otro. Los estrógenos circulantes modulan la secreción pituitaria de gonadotropinas, hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH), mediante un mecanismo de respuesta negativa. Los estrógenos actúan para reducir los niveles elevados de estas gonadotropinas observadas en mujeres posmenopáusicas. [83, 84, 100]

Farmacodinámica

Al presente, no hay datos farmacodinámicos comprobados para los EC solos.

Efectos sobre los síntomas vasomotores [100]

En el primer año del Estudio de Salud y Osteoporosis, progestina y estrógeno (HOPE), se asignó de manera aleatoria un total de 2805 mujeres post-menopáusicas (edad promedio 53,3±4,9 años) a uno de ocho grupos de tratamiento, para recibir placebo o estrógenos conjugados, con o sin acetato de medroxiprogesterona. La eficacia para los síntomas vasomotores fue evaluada durante las primeras 12 semanas del tratamiento en un subconjunto de mujeres sintomáticas (n = 241) que tenían al menos siete sofocos moderados a severos por día, o por lo menos 50 sofocos moderados a severos durante la semana antes de la aleatorización. Con los EC (tabletas de 0,3 mg, 0,45 mg y 0,625 mg), se demostró que la disminución en la frecuencia y severidad de los síntomas vasomotores moderados a severos presentaba una mejoría estadística en comparación con el placebo en las semanas 4 y 12. En la Tabla 1 se muestra la cantidad media observada de sofocos en los grupos de tratamiento con EC 0,3 mg, 0,45 mg y 0,625 mg y placebo durante las primeras 12 semanas. [85]

TABLA 1. TABULACIÓN RESUMIDA DEL NÚMERO DE SOFOCOS POR DÍA - VALORES MEDIOS Y COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO ACTIVO Y EL GRUPO DE PLACEBO: PACIENTES CON AL MENOS 7 SOFOCOS MODERADOS A GRAVES POR DÍA O AL MENOS 50 POR SEMANA EN EL PERÍODO BASAL, POBLACIÓN EVALUABLE DE EFICACIA (EE) [85]

Tratamiento (N.º de pacientes)	**---------- N.º de sofocos / día ----------**			
Período de tiempo (semana)	**Media del período basal ± SD**	**Media observada ± SD**	**Cambio medio ± SE[a]**	**Valores P en comparación con el placebo[a]**
EC 0,625 mg				
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
EC 0,45 mg				
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
EC 0,3 mg				
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				

TABLA 1. TABULACIÓN RESUMIDA DEL NÚMERO DE SOFOCOS POR DÍA - VALORES MEDIOS Y COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO ACTIVO Y EL GRUPO DE PLACEBO: PACIENTES CON AL MENOS 7 SOFOCOS MODERADOS A GRAVES POR DÍA O AL MENOS 50 POR SEMANA EN EL PERÍODO BASAL, POBLACIÓN EVALUABLE DE EFICACIA (EE) [85]				
Tratamiento (N.º de pacientes)	**---------- N.º de sofocos / día ----------**			
Período de tiempo (semana)	**Media del período basal ± SD**	**Media observada ± SD**	**Cambio medio ± SE[a]**	**Valores P en comparación con el placebo[a]**
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	-

[a.] Errores estándar basados en el supuesto de varianzas iguales.

Efectos sobre la atrofia vulvovaginal[100]

Los resultados de los índices de maduración vaginal en los ciclos 6 y 13 revelaron que las diferencias con respecto al placebo fueron de importancia estadística (p <0,001) en todos los grupos de tratamiento. [85]

Efecto sobre la densidad mineral ósea[100]

Estudio de Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógeno (HOPE)[100]

El estudio HOPE fue un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo/medicamento activo, multicéntrico sobre mujeres posmenopáusicas sanas con el útero intacto. Los sujetos (edad media 53,3±4,9 años) tenían 2,3±0,9 años en promedio desde la menopausia y tomaban una tableta de 600 mg de calcio elemental (Caltrate™) diaria. Las mujeres no recibieron complementos de Vitamina D. Las mujeres recibieron 0,625 mg, 0,45 mg y 0,3 mg, de EC o placebo. La prevención de la pérdida ósea fue evaluada mediante la determinación de la densidad mineral ósea (DMO), principalmente en la columna lumbar anteroposterior (L2 a L4). Secundariamente, también se analizaron las mediciones de la DMO de todo el cuerpo, el cuello femoral y el trocánter. Se utilizaron la osteocalcina sérica, el calcio urinario y el N-telopéptido como marcadores de recambio óseo (BTM) en los ciclos 6, 13, 19 y 26. [89]

Pacientes con intención de tratar [100]

Todos los grupos de tratamiento activo mostraron diferencias importantes respecto del placebo en cada uno de los cuatro criterios de valoración de la DMO en los ciclos 6, 13, 19 y 26. Los

cambios porcentuales desde el período basal hasta la evaluación final se muestran en la Tabla 3. [89]

TABLA 3. CAMBIO PORCENTUAL EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA: COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS CON EC Y CON PLACEBO EN LA POBLACIÓN CON INTENCIÓN DE TRATAR, LOCF. [89]

Grupo de tratamiento evaluado por región[a]	N. ° de pacientes	Media del periodo basal (g/cm^2)± SD	Media ajustada de cambio a partir del periodo basal (%)± SE	Valor p en comparación con placebo
DMO de L_2 a L_4				
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	
DMO de todo el cuerpo				
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	
DMO del cuello femoral				
0,625	84	0,91±0,14	1,74±0,43	<0,001
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	

TABLA 3. CAMBIO PORCENTUAL EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA: COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS CON EC Y CON PLACEBO EN LA POBLACIÓN CON INTENCIÓN DE TRATAR, LOCF. [89]				
Grupo de tratamiento evaluado por región[a]	**N. ° de pacientes**	**Media del periodo basal (g/cm^2)± SD**	**Media ajustada de cambio a partir del periodo basal (%)± SE**	**Valor p en comparación con placebo**
DMO del montículo femoral de la cadera				
0,625	84	0,78±0,13	3,78±0,57	<0,001
0,45	91	0,76±0,12	3,46±0,54	<0,001
0,3	87	0,75±0,10	3,19±0,55	0,003
Placebo	85	0,75±0,12	0,93±0,56	

[a.] Identificado por posología (mg) de EC o placebo.
DMO = Densidad mineral ósea; L_2 a L_4 = Columna lumbar anteroposterior; LOCF = Imputación de la última observación realizada; SD = Desviación estándar; SE = Error estándar.

Los marcadores de recambio óseo, osteocalcina sérica y N-telopéptido urinario, disminuyeron de forma importante (p<0,001) en todos los grupos de tratamiento activo en los ciclos 6, 13, 19 y 26 en comparación con el grupo de placebo. Se observaron mayores reducciones medias desde el período basal con los grupos activos que con el grupo del placebo. En cuanto al calcio urinario, las diferencias importantes con el placebo fueron menos frecuentes. [89]

Efectos sobre el hipogonadismo femenino[100]

En los estudios clínicos de pubertad retrasada debido al hipogonadismo femenino, el desarrollo mamario se indujo con dosis de tan solo 0,15 mg. La posología se puede titular gradualmente con intervalos de 6 a 12 meses, según necesidad, hasta alcanzar un progreso adecuado en la edad ósea y un eventual cierre epifisario. Los datos disponibles sugieren que la administración crónica con dosificación de 0,625 mg es suficiente para inducir menstruaciones cíclicas artificiales con el tratamiento secuencial de progestina y mantener la densidad mineral ósea tras alcanzar la madurez ósea. [90, 91, 92, 93, 94]

Estudios de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI)

La Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) inscribió a aproximadamente 27.000 mujeres posmenopáusicas predominantemente saludables en dos subestudios para evaluar los riesgos y

beneficios de los EC [0,625 mg a diario] solos o en combinación con MPA [0,625 mg/2,5 mg a diario] en comparación con el placebo en la prevención de determinadas enfermedades crónicas. El criterio de evaluación primario fue la incidencia de cardiopatía coronaria [(CC) definida como el infarto de miocardio (IM) no fatal, el infarto de miocardio silencioso y la muerte por cardiopatía coronaria], con cáncer de mama invasivo como resultado adverso primario. Un "índice global" incluyó la ocurrencia más temprana de CC, cáncer de mama invasivo, apoplejía, embolismo pulmonar (EP), cáncer de endometrio (solo en el subestudio de EC más MPA), cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte por causas. El estudio no evaluó los efectos de los EC solos o los EC más MPA sobre los síntomas de la menopausia.

Subestudio WHI de estrógeno solo

El subestudio WHI de estrógeno solo se suspendió anticipadamente debido a que se obsevó un aumento en el riesgo de apoplejía, y se consideró que no era posible obtener información adicional acerca de los riesgos y beneficios del estrógeno solo en los criterios de evaluación primarios predeterminados.

Los resultados de este subestudio con estrógeno solo, que incluyó a 10.739 mujeres (edad promedio de 63,6 años, rango entre 50 y 79; 75,3% caucásicas, 15,1% de raza negra, 6,1% hispanas, 3,6% de otras etnias)[100], después de un seguimiento promedio de 7,1 años, se muestran a continuación, en la Tabla 4.

En el subestudio WHI de estrógeno solo, no hubo efectos globales importantes en el riesgo relativo (RR) de CC (RR 0,95; intervalo de confianza nominal del 95 % [ICn]: 0,78; 1,16 [18]; se informó un RR ligeramente elevado de CC en el período de seguimiento temprano que disminuyó con el paso del tiempo. No se informó un efecto importante en el RR de cáncer de mama invasivo (RR 0,80; ICn 95%: 0,62; 1,04) [25] ni de cáncer colorrectal (RR 1,08; ICn 95%: 0,75; 1,55) [95]. La administración de estrógenos se asoció con un aumento de importancia estadística en el riesgo de apoplejía (RR 1.33; ICn 95%: 1,05; 1,68) [18] y de trombosis venosa profunda (TVP) (RR 1.47; ICn 95%: 1,06; 2,06). [16] El RR de EP (RR 1,37; ICn 95%: 0,90; 2,07) [16] no aumentó de manera importante. Se informó una reducción de importancia estadística en el riesgo de fracturas de cadera, vertebral y totales con la administración de estrógenos [(RR 0,65; ICn 95%: 0,45; 0,94), (RR 0,64; ICn 95%: 0,44; 0,93); y (RR 0,71; ICn 95%: 0,64; 0,80), respectivamente]. [96] El subestudio de estrógeno solo no informó un efecto de importancia estadística en la mortalidad por otras causas (RR 1,08; ICn 95%: 0,88; 1,32) [95] ni un efecto en el riesgo de mortalidad global (RR 1,04; ICn 95%: 0,88; 1,22). [95] Estos intervalos de confianza no están ajustados para observaciones múltiples ni comparaciones múltiples.

TABLA 4: RIESGO RELATIVO Y ABSOLUTO OBSERVADO EN EL SUBESTUDIODE LA WHI DE ESTRÓGENO SOLO[a]			
Evento	**Riesgo relativo EC en comparación con placebo (ICn 95%[b])**	**Placebo n=5,429**	**EC n=5,310**
		Riesgo absoluto por cada 10.000 mujeres-años	
Eventos de CC [c] [18]	0,95 (0,78-1,16)	57	54
IM[m] [14] no mortal	0,91 (0,73; 1,14)	43	40
Muerte por CC [c] [14]	1,01 (0,71-1,43)	16	16
Todas las apoplejías [b] [18]	1,33 (1,05-1,68)	33	45
Apoplejía isquémica [c] [6]	1,55 (1,19; 2,01)	25	38
Trombosis venosa profunda [c,d] [16]	1,47 (1,06; 2,06)	15	23
Embolismo pulmonar [c] [16]	1,37 (0,90; 2,07)	10	14
Cáncer de mama invasivo [c] [25]	0,80 (0,62; 1,04)	34	28
Cáncer colorrectal [e] [72]	1,08 (0,75; 1,55)	16	17
Fractura de cadera [c] [96]	0,65 (0,45; 0,94)	19	12
Fracturas vertebrales [c,d] [96]	0,64 (0,44; 0,93)	18	11
Fracturas de antebrazo/muñeca[c,d] [96]	0,58 (0,47; 0,72)	59	35
Fracturas totales [c,d] [96]	0,71 (0,64-0,80)	197	144
Muerte por otras causas[e,f] [72]	1,08 (0,88; 1,32)	50	53
Mortalidad general[c,d] [18]	1,04 (0,88; 1,22)	75	79
Índice general [g] [18]	1,02 (0,92; 1,13)	201	206

[a.] Adaptado de numerosas publicaciones de la WHI. Las publicaciones de la WHI pueden consultarse en www.nhlbi.nih.gov/whi.
[b.] Intervalos de confianza nominales sin ajustar para observaciones múltiples y comparaciones múltiples.

TABLA 4: RIESGO RELATIVO Y ABSOLUTO OBSERVADO EN EL SUBESTUDIODE LA WHI DE ESTRÓGENO SOLO[a]			
Evento	**Riesgo relativo EC en comparación con placebo (ICn 95%[b])**	**Placebo n=5,429**	**EC n=5,310**
		Riesgo absoluto por cada 10.000 mujeres-años	

[c] Los resultados se basan en datos establecidos centralmente para un seguimiento promedio de 7,1 años.
[d] No se incluye en el índice global.
[e] Los resultados se basan en un seguimiento promedio de 6,8 años.
[f] Todas las muertes, excepto por cáncer de mama o colorrectal, CC definida/probable, PE o enfermedad cerebrovascular.
[g] Se combinó un subconjunto de los eventos en un "índice global" definido como la ocurrencia más temprana de eventos de CC, cáncer de mama invasivo, apoplejía, embolismo pulmonar, cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte por otras causas.

La Tabla 5 describe los resultados primarios del subestudio de estrógeno solo estratificado por edad en el periodo basal. [100

[j]**TABLA 5. RESULTADOS DEL SUBESTUDIO DE LA INICIATIVA DE SALUD PARA LA MUJER CON ESTRÓGENO SOLO ESTRATIFICADOS POR EDAD EN EL PERÍODO BASAL**						
	EDAD					
Criterio de valoración	**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)**
CC[a,b [18]]						
Cantidad de casos	21	34	96	106	84	77
Riesgo absoluto (N) [c]	17	27	58	62	98	88
Tasa de riesgo (IC del 95%)	0,63 (0,36; 1,09)		0,94 (0,71; 1,24)		1,13 (0,82-1,54)	
Apoplejía[b [18]]						
Cantidad de casos	18	21	84	54	66	52
Riesgo absoluto (N)[c]	15	17	51	31	76	59

[J]TABLA 5. RESULTADOS DEL SUBESTUDIO DE LA INICIATIVA DE SALUD PARA LA MUJER CON ESTRÓGENO SOLO ESTRATIFICADOS POR EDAD EN EL PERÍODO BASAL						
	EDAD					
Criterio de valoración	**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)**
Tasa de riesgo (IC del 95%)	0,89 (0,47; 1,69)		1,62 (1,15; 2,27)		1,21 (0,84-1,75)	
TVP[b] [16]						
Cantidad de casos	16	10	39	29	30	20
Riesgo absoluto (N)[c]	13	8	23	17	34	22
Tasa de riesgo[d] (IC del 95%)	1,64 (0,74; 3,60)		3,02 (1,51; 6,06)		4,54 (2,22; 9,31)	
TEV [b] [16]						
Cantidad de casos	20	15	54	43	37	28
Riesgo absoluto (N)[c]	16	12	32	25	42	31
Tasa de riesgo [d] (IC del 95%)	1,37 (0,70; 2,68)		2,82 (1,59; 5,01)		3,77 (2,07; 6,89)	
Embolismo pulmonar [b] [16]						
Cantidad de casos	12	8	28	17	12	14
Riesgo absoluto (N)[c]	10	6	17	10	14	16
Tasa de riesgo[d] (IC del 95%)	1,54 (0,63; 3,77)		2,80 (1,28; 6,16)		2,36 (0,96; 5,80)	

[J]TABLA 5. RESULTADOS DEL SUBESTUDIO DE LA INICIATIVA DE SALUD PARA LA MUJER CON ESTRÓGENO SOLO ESTRATIFICADOS POR EDAD EN EL PERÍODO BASAL						
	EDAD					
Criterio de valoración	**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)**
Cáncer de mamas invasivo [95]						
Cantidad de casos	25	35	42	60	27	29
Riesgo absoluto (N)[c]	21	29	26	36	32	34
Tasa de riesgo (IC del 95%)	0,72 (0,43; 1,21)		0,72 (0,49-1,07)		0,94 (0,56; 1,60)	
Cáncer colorrectal [95]						
Cantidad de casos	8	14	26	31	27	13
Riesgo absoluto (N)[c]	7	12	16	19	32	15
Tasa de riesgo (IC del 95%)	0,59 (0,25-1,41)		0,88 (0,52; 1,48)		2,09 (1,08; 4,04)	
Fractura de cadera[b] [96]						
Cantidad de casos	5	1	9	20	32	52
Riesgo absoluto (N)[c]	4	1	5	12	37	58
Tasa de riesgo (IC del 95%)	5,02 (0,59; 43,02)		0,47 (0,22; 1,04)		0,64 (0,41; 0,99)	
Fracturas totales[b] [96]						
Cantidad de casos	153	173	220	348	167	240

[J]TABLA 5. RESULTADOS DEL SUBESTUDIO DE LA INICIATIVA DE SALUD PARA LA MUJER CON ESTRÓGENO SOLO ESTRATIFICADOS POR EDAD EN EL PERÍODO BASAL						
	EDAD					
Criterio de valoración	**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)**
Riesgo absoluto (N)[c]	126	139	132	201	191	269
Tasa de riesgo (IC del 95%)	0,90 (0,72; 1,12)		0,63 (0,53; 0,75)		0,70 (0,57-0,85)	
Mortalidad global[b] [18]						
Cantidad de casos	34	48	129	131	134	113
Riesgo absoluto (N)[c]	28	38	77	75	153	127
Tasa de riesgo (IC del 95%)	0,71 (0,46; 1,11)		1,02 (0,80-1,30)		1,20 (0,93; 1,55)	

[a.] CC definida como infarto de miocardio o muerte coronaria
[b.] Basado en datos adjudicados con una duración media del tratamiento de 7,1 años
[c.] Riesgo absoluto por cada 10.000 años-persona.
[d.] Tasas de riesgo de TEV en comparación con mujeres de entre 50 y 59 años tratadas con placebo

El momento de la iniciación del tratamiento con estrógeno en relación con el inicio de la menopausia puede afectar el perfil general de riesgo beneficio. El subestudio WHI de estrógeno solo estratificado por edad halló, en las mujeres de 50 a 59 años de edad, una tendencia no importante de una reducción del riesgo de CC y de mortalidad global en comparación con el placebo en mujeres que comenzaron el tratamiento hormonal más cerca de la menopausia que en aquellas que comenzaron en un momento más alejado de la menopausia. [18, 100]

Estudio Women's Health Initiative Memory Study

El Estudio de Memoria de la Iniciativa para la Salud de la Mujer –(WHIMS) con estrógeno solo, un estudio complementario de la WHI, inscribió a 2947 mujeres posmenopáusicas, predominantemente sanas, histerectomizadas, de 65 años o mayores (45% entre 65 y 69 años de edad; 36% entre 70 y 74 y 19% de 75 años o mayores) para evaluar los efectos de la

administración diaria de EC (0,625 mg) en la incidencia de demencia probable (criterio de evaluación principal) en comparación con placebo.

Después de un seguimiento promedio de 5,2 años, el riesgo relativo de demencia probable para el EC solo en comparación con placebo fue de 1,49 (IC 95%: 0,83; 2,66). El riesgo absoluto de demencia probable para el EC solo en comparación con el placebo fue de 37 en comparación con 25 casos por 10.000 mujeres-años. La demencia probable, según se define en este estudio, incluía la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia vascular (VaD) y los tipos mixtos (que tienen características de EA y de VaD). La clasificación de demencia probable más frecuente, tanto en los grupos de tratamiento como de placebo, fue la EA[7]. Como el subestudio fue realizado en mujeres de 65 a 79 años de edad, se desconoce si estos descubrimientos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes (consulte la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de administración; Demencia y sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Estudio WHIM).[7]

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción [100]

Los estrógenos conjugados son solubles en agua y se absorben adecuadamente en el tubo digestivo después de la liberación de la formulación del medicamento. La tableta de EC libera los estrógenos conjugados lentamente a lo largo de varias horas. Las concentraciones plasmáticas máximas se logran aproximadamente de 6 a 10 horas después de la administración de la tableta de EC. Generalmente, los estrógenos se eliminan en forma casi paralela, con vidas medias de 10 a 20 horas, durante la corrección de las concentraciones endógenas según necesidad. [97]

Distribución [100]

La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo y generalmente se encuentran en mayor concentración en los órganos objetivos de las hormonas sexuales. Los estrógenos circulan en la sangre mayormente unidos a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina. [98]

Metabolismo [100]

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 tienen lugar principalmente en el hígado. El estradiol es convertido de manera reversible a estrona y ambos pueden ser convertidos a estriol, que es el principal metabolito urinario. Los estrógenos también soportan la recirculación enterohepática mediante la conjugación sulfática y glucurónida en el hígado, la secreción biliar de los conjugados al intestino y la hidrólisis en las vísceras seguida por la reabsorción. Las mujeres posmenopáusicas presentan una proporción importante de estrógenos circulantes como conjugados de sulfato, especialmente sulfato de estrona, que sirve de reservorio circulante para la formación de más estrógenos activos. [98]

Eliminación

El estradiol, la estrona y el estriol se excretan en la orina, junto con los conjugados glucurónidos y sulfáticos. [99, 100]

Poblaciones especiales

No se realizaron estudios farmacocinéticos en poblaciones especiales, entre ellas pacientes con deterioro renal o hepático.[100]

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato (spray dried), celulosa microcristalina, hipromelosa 2208, K100M, estearato de magnesio.

Recubrimiento para tabletas de 0,3 mg
Sacarosa, celulosa microcristalina, hiprolosa, hipromelosa 2910 E6, hipromelosa 2910 E15, macrogol 400, opadry verde 15B21511 (hipromelosa, dioxido de titanio, colorante D&C amarillo N°11 laca, Macrogol/PEG 400, colorante FD&C Azul N°2 laca, polisorbato 80), Hipromelosa 2910 E6, cera carnauba, tinta de impresión: Opacode WB NS-78-18011 (dioxido de titanio/hipromelosa 2910.

Recubrimiento para tabletas de 0,625 mg:
Sacarosa, celulosa microcristalina, hiprolosa, hipromelosa 2910 E6, hipromelosa 2910 E15, macrogol 400, opadry rojo oscuro 03B16083 (hipromelosa, dioxido de titanio, colorante FD&C rojo N°40 laca, Macrogol/PEG 400, colorante FD&C Azul N°2 laca), Hipromelosa 2910 E6, cera carnauba, tinta de impresión: Opacode WB NS-78-18011 (dioxido de titanio/hipromelosa 2910.

6.2. Incompatibilidades

N.A.

6.3. Periodo de validez

Período de eficacia: 36 meses

6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenamiento a temperaturas no mayores a 25 °C

Para más información, contáctese con:

Wyeth®

Wyeth Laboratories LLC.
Teléfono 02-22412035

Documento de referencia utilizado para la Versión CDS 28.0 actualizada

7. REFERENCIAS

1. The Board of The International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2007 Jun;10(3):181-194.

2. Justification Document: Conjugated Estrogens: Endometriosis

3. CSR-71991, Version 2.0. Final Report: Efficacy and safety of 2 low-dose regimens of conjugated estrogen cream administered vaginally in postmenopausal women with atrophic vaginitis. 23Feb2009.

4. The North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2007;14(3):357-369.

5. Justification Document: Pediatric use

6. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation.* 2006;113:2425-2434.

7. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA 2004 Jun 23/30;291(24):2947-58.

8. Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Contraindication: Hereditary or acquired thrombophilias.

9. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353:1167-1173.

10 Rossouw JE, Cushman M, Greenland P, et al. Inflammatory, lipid, thrombotic, and genetic markers of coronary heart disease risk in the Women's Health Initiative Trials of hormone therapy. *Arch Intern Med*. 2008;168(20):2245-2253.

11 Shifren JL, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause. *Obstet Gynec.* 2010;115(4):839-855.

12 Justification for a Safety Labeling Decision for Conjugated Estrogens: Ovarian cancer, 01-Aug-2007

13 Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-1580

14 Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: The Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2006;166:357-365.

15 Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-3253.

16 Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med*. 2006 Apr 10;166:772-780.

17 Clinical Overview in Support of Estrogen-Containing Hormone Therapy Products CDS Revisions, 14-Apr-2011.

18 Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA. 2007;297(13):1465-1477

19 Kirwan JF, Tsaloumas MD, Vinall H, et al. Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. *Eye.* 1997;11(1):53-56.

20 Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Archives of Ophthalmology*. 1996;114(5):545-554

21 Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Chambers, WA. Section 7 Hormones and Agents Affecting Hormonal Mechanisms. In: *DRUG-INDUCED OCULAR SIDE EFFECTS.* 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health Science Books; 2008:169-180

22 Murray DC, Christopoulou D, Hero M. Combined central retinal vein occlusion and cilioretinal artery occlusion in a patient on hormone replacement therapy. *British Journal of Ophthalmology.* 2000:84(5):549-550

23 Rousso DH, Rousso IH, Karayannis V, Klearchou N, Panidis D. Inferior temporal branch of the central retinal vein thrombosis associated with short-term estradiol valerate administration. *Assisted Reproductive Technology/Andrology.* 1997:9(1-2):75-78

24 Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1739-1748

25 Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006 April 12;295:1647-1657

26 Beral V, Bull D, Doll R, et al. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350:1047-59

27 Banks E, Million Women Study Collaborators, Beral V, et al. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362(9382):419-427

28 Justification Document: Hypercalcemia

29 The coronary drug project research group: The coronary drug project. Findings leading to discontinuation of the 2.5-mg/day estrogen group. *JAMA* 1973:652-657

30 Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(3):546-550

31 Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med.* 2003;114(4):294-298

32 Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: A broad review for clinicians. *Arch Intern Med.* 2001;161:2417-2429

33 Justification for a safety labeling decision for Hormone Replacement Therapy: Angioedema, 13-Jan-2010

34 Stachenfeld NS and Keefe DL.Estrogen effects on osmotic regulationof AVP and fluid balance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002;283:E711–E721

35 Rosenfeld R, Livne D, Nevo O. Hormonal and Volume Dysregulation in Women WithPremenstrual Syndrome. Hypertension. 2008;51:1225-1230

36 Stachenfeld NS and Taylor HS. Sex hormone effects on body fluid and sodium regulation in women with and without exercise-associated hyponatremia J Appl Physiol 2009;107:864–872

37 Lobo RA, et al. Effects of lower doses of conjugated equine estrogen and medroxyprogesterone on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors and carbohydrate metabolism. *Fert and Ster.* 2001;76(1):13-24

38 Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JM, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Porsius AJ, de Boer A. Drug-Induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf.* 2001;24(6):443-56

39 Tsuchiya Y, Makajima M, Tsuyoshi Y. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogen and its regulation in human. *Cancer Letters* 227(2005) 115-124

40 The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of Estrogen or Estrogen/Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women. *JAMA*. 1995;273(3):199-208

41 Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349(6):523-534

42 Brownley KA, Hinderliter AL, West SG, et al. Cardiovascular effects of 6 months of hormone replacement therapy versus placebo: Differences associated with years since menopause. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2004;190:1052-1058

43 Seely EW, Brosnihan KB, Jeunemaitre X, et al. Effects of conjugated oestrogen and droloxifene on the renin-angiotensin system, blood pressure and renal blood flow in postmenopausal women. *Clinical Endocrinology*. 2004;60:315-321

44 Sumino H, Ichikawa S, Kumakura H, et al. Effects of hormone replacement therapy on office and ambulatory blood pressure in Japanese hypertensive postmenopausal women. *Hypertens Res.* 2003;26(5):369-376

45 Tamama K, Sumino H, Ichikawa S, et al. Hormone replacement therapy causes a decrease in hepatocyte growth factor in hypertensive women. *J Hypertens.* 2003;21(6):1151-1156

46 Ichikawa J, Sumino H, Ichikawa S, Ozaki M. Different effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on the renin-angiotensin system, plasma bradykinin level, and blood pressure of normotensive postmenopausal women. *Am J Hypertens*. 2006;19(7):744-749

47 MacGregor A. Estrogen replacement and migraine aura. *Headache*. 1999;39:674-678

48 MacGregor EA. Estrogen replacement and migraine. *Maturitas*.2009;63:51-55

49 Clinical Overview in Support of Estrogen-Containing Hormone Therapy Products CDS Revisions, 14-Apr-2011

50 Karosi T, Sziklai I. Etiopathogenesis of otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:1337–1349

51 Horner KC. The effect of sex hormones on bone metabolism of the otic capsule – an overview. *Hearing Research.*2009; 252:56–60

52 Justification Document: Hepatic hemangiomas

53 Justification Document: Endometriosis

54 Justification Document: Hypocalcemia

55 Justification Document: Hypothyroidism

56 Stewart D. Effect of Premarin vaginal cream on latex condoms (US). Wyeth-Ayerst GTR-22769, 1993

57 Stewart D. Effect of Premarin vaginal cream on latex condoms (UK). Wyeth-Ayerst GTR-22770, 1993

58 Speroff L, Glass R, Kase N. Hormone biosynthesis, metabolism, and mechanism of action (Chap.2). In: Mitchell C, editor. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 6th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p.45

59 Gardner DK, Rayburn WF. *Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology*. Drugs in Breast Milk. Connecticut. Appleton-Century-Crofts;1982. p.175-196

60 Justification for a safety labeling decision for Conjugated Estrogens: Leukorrhea, 03 July 2007

61 Justification for a safety labeling decision for Conjugated Estrogens: Gynecomastia in males, 17 July 2007

62 Justification for a safety labeling decision for Conjugated Estrogens: Ischemic Colitis

63 Justification for a safety labeling decision Conjugated Estrogens: Exacerbation of Chorea

64 Justification Document: Products Containing Conjugated Equine Estrogens: Adverse reactions: Superficial thrombophlebitis

65 Hulley S, Furberg C, Barrett-Conner E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002;288(1):58-66

66 Justification Document: Products Containing Conjugated Equine Estrogens: Adverse reactions: Fibrocystic breast changes

67 Justification for a safety labeling decision for Conjugated Estrogens: Meningioma

68 Jhawar BS, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J Neurosurg*. 2003;99:848-853

69 Justification for a safety labeling decision for Conjugated Estrogens: Hypersensitivity

70 Justification Document: Angioedema

71 Justification Document: Conjugated estrogens and conjugated estrogens with medroxyprogesterone (MPA): Hypocalcemia, 03-July-2001

72 The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-1712

73 Justification Document: CONJUGATED ESTROGENS (all combinations): Adverse Reactions: Increased Triglycerides.

74 Cover Note Supporting Core Data Sheet: Determination of Frequencies, dated 13 Jun 2008

75 CSR-67635, Version 1.1. Interim Report: Efficacy and safety of 2 low-dose regimens of conjugated estrogen cream administered vaginally in postmenopausal women with atrophic vaginitis

76 Justification Document: Dysmenorrhea

77 Justification Document: Conjugated Estrogens Vaginal Cream: Endometrial hyperplasia/endometrial cancer

78 Justification Document: Conjugated Estrogens Vaginal Cream: Nervousness, Mood Disturbances, Irritability

79 Justification Document: Conjugated Estrogens Vaginal Cream: Vaginitis, vaginal discharge

80 Justification Document: Conjugated Estrogens Vaginal Cream: Increased blood pressure

81 Wentz AC. Congenital anomalies and intersexuality. In: Brown CL, ed. *Novak's Textbook of Gynecology*. 11th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1988:140-141

82 Justification for a safety labeling decision Conjugated Estrogens: Overdose

83 Komm, BS, Bodine PVN. Regulation of bone cell function by estrogens. In: R. Marcus, D. Feldman, and J. Kelsey, eds. *Osteoporosis*, 2nd Edition. Academic Press: 2001. p.305-337

84 Harris, H.A. Estrogen receptor beta: recent lessons from in vivo studies. *Molecular Endocrinology.* 2007;21:1-13

85 Interim Report: A Prospective, Double-Blind, Randomized Study of the Safety and Efficacy of Lower Doses of Premarin and Medroxyprogesterone Acetate in Postmenopausal Women. Wyeth GMR-38605, May 2000

86 CSR-67635, Version 1.1. Interim Report: Efficacy and safety of 2 low-dose regimens of conjugated estrogen cream administered vaginally in postmenopausal women with atrophic vaginitis. Section 12.0, Discussion and Overall Conclusions

87 CSR-67635, Version 1.1. Interim Report: Efficacy and safety of 2 low-dose regimens of conjugated estrogen cream administered vaginally in postmenopausal women with atrophic vaginitis

88 Wyeth study (Protocol 0713S5-413-NA, Amendment 2), Efficacy and Safety of 2 Low-Dose Regimens of Conjugated Estrogen Cream Administered Vaginally in Postmenopausal Women With Atrophic Vaginitis. Dated 12-Dec-2006

89 Final Report: A Prospective, Double-Blind, Randomized Study of the Safety and Efficacy of Lower Doses of Premarin and Medroxyprogesterone Acetate in Postmenopausal Women. Wyeth CSR-41303, Jun 2001

90 Lin T, Kirkland R, Kirkland J. Adult height in girls with Turner syndrome treated with low-dose estrogens and androgens. *Ann Pharmacother.* 1994:28:570-571

91 Lanes R, Gunzcler P, Esaa S, Martinis R, Villaroel O, Weisinger J. Decreased bone mass despite long-term estrogen replacement therapy in young women with Turner's syndrome and previously normal bone density. *Fertil Steril.* 1999(5) 896-899

92 Guttman H, Weiner Z, Nikolski E, Ish-Shalom S. Itskovitz-Eldor J, Aviram M, et al. Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2001;54(2):159-164

93 Pinheiro VS, Gallicchio CT, Alves STF, Guimaraes MN. Longitudinal Study of Liver Enzymes and Serum Levels of Estradiol During Hormonal replacement Therapy in Patients with Turner Syndrome. *The Endocrinologist*. 2007;17(1):13-16

94 Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frante J, Genentech, Inc., Collaborative Study Group. Growth Hormone Therapy of Turner Syndrome: The Impact of Age of Estrogen Replacement on Final Height. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(7):2439-2445

95 Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogens in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2004 April 14;291(14):1701-1712

96 Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: Results from the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Bone Min Resear.* 2006;21(6):817-828

97 Final Report: A Single Dose Bioavailability Study of a New Formulation of Premarin (0.625 mg) Compared With a Reference Tablet in Healthy, Postmenopausal Women. Wyeth CSR-56298, Jan 2005

98 Bhavnani BR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of conjugated equine estrogens: chemistry and metabolism. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 1998;217: 6-16

99 Johnson RN, Masserano RP, Kho BT. Steady-state urinary excretion method for determining bioequivalence of conjugated estrogen products. *J. Pharmaceut. Sci.*1978;67 (9):1218-1224

100 May 2014 Conjugated Estrogens 2.5 Clinical Overview for Non-Renewal (CDS_USPI_SPC)_ Conversion to Pfizer Template