

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Premarin crema V<sup>®</sup>**  
Estrógenos conjugados de origen equino  
Crema  
**0.625 mg/g**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Premarin<sup>®</sup>

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Estrógenos conjugados de origen equino

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Crema

Cada gramo contiene:

<i>Estrógenos conjugados de origen equino</i>	<i>0.625 mg</i>
Excipiente cbp	1 g

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Premarin<sup>®</sup> crema vaginal está indicada en el tratamiento de la atrofia vulvar vaginal o la craurosis vulvar debido a la menopausia.

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

### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

#### Propiedades Farmacocinéticas.

##### Absorción

Los estrógenos conjugados son hidrosolubles y se absorben bien desde el tracto gastrointestinal después de la administración de la formulación del fármaco. La tableta de EC (Estrógenos conjugados) los libera lentamente durante varias horas. Las concentraciones plasmáticas máximas se logran aproximadamente 6 a 10 horas después de la administración de la tableta de EC. Los estrógenos generalmente se eliminan en forma casi paralela con una vida media de 10 a 20 horas, cuando se corrige para concentraciones endógenas por razón necesaria.

##### Distribución

La distribución de estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente en el organismo y generalmente se encuentran en concentraciones más altas en los órganos sexuales blanco. Los estrógenos circulan en el torrente sanguíneo principalmente unidos a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés) y a 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 tienen lugar principalmente en el hígado. El estradiol se convierte en forma reversible en estrona, y ambos se convierten en estriol, que es el principal metabolito en orina. Los estrógenos también experimentan recirculación enterohepática por medio de la conjugación de sulfato y glucurónido en el hígado, secreción biliar de conjugados en el intestino e hidrólisis en el intestino seguida de reabsorción. En mujeres posmenopáusicas hay una proporción significativa de estrógenos circulantes como conjugados de sulfato, en especial sulfato de estrona, que sirve como depósito circulante para la formación de estrógenos más activos.

#### Excreción

El estradiol, estrona y estriol se excretan en la orina, junto con conjugados de glucurónido y sulfato.

#### Poblaciones especiales

No se realizaron estudios farmacocinéticos en poblaciones especiales, entre ellas las de pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### **Propiedades Farmacodinámicas.**

#### *Mecanismo de acción*

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

La fuente principal de estrógeno en un ciclo normal de un adulto femenino es el folículo ovárico, el cual secreta de 70 a 500 mcg de estradiol diarios, dependiendo de la fase del ciclo menstrual. Después de la menopausia, la mayor parte del estrógeno endógeno se produce por la conversión de androstenediona, que es secretada por la corteza suprarrenal, a estrona en el tejido periférico. Por lo tanto, la estrona y el sulfato en su forma conjugada, sulfato de estrona, son los estrógenos circulantes más abundantes en las mujeres posmenopáusicas

Los estrógenos generalmente actúan a través de la unión a receptores nucleares en tejidos estrógeno responsivos. Hasta la fecha solo 2 receptores han sido identificados. Esto varía en proporción, de tejido a tejido. Los estrógenos modulan la secreción pituitaria de las gonadotropinas, hormona luteinizante (HL) y hormona folículo estimulante (HFE), a través de un mecanismo de retroalimentación negativa. Los estrógenos actúan reduciendo los elevados niveles de las gonadotropinas observadas en las mujeres posmenopáusicas.

**Actualmente, no hay datos conocidos de la farmacodinamia de los estrógenos conjugados solos.**

#### *FARMACOLOGIA CLINICA*

##### *Efectos en los síntomas vasomotores*

En el primer año del estudio Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógenos (*HOPE - Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen*), un total de 2,805 mujeres posmenopáusicas (edad promedio  $53.3 \pm 4.9$  años) fueron asignadas en forma aleatoria a uno de ocho grupos de tratamiento para recibir ya sea placebo o estrógenos conjugados, con o sin acetato de medroxiprogesterona. Durante las primeras 12 semanas de tratamiento se evaluó la eficacia para los síntomas vasomotores en un subgrupo de mujeres sintomáticas (n = 241) que tenían por lo menos siete bochornos moderados a intensos al día, o por lo menos 50 bochornos moderados a intensos durante la semana previa a la aleatorización. Con EC (tabletas de 0.3 mg, 0.45 mg y 0.625 mg), se demostró que la disminución tanto en la frecuencia como en la intensidad de los síntomas vasomotores moderados a severos mejoró estadísticamente en comparación con placebo en las semanas 4 y 12. La tabla 1 presenta el promedio observado

de bochornos en los grupos de tratamiento EC 0.3 mg, 0.45 mg y 0.625 mg y placebo durante el periodo inicial de 12 semanas.

**TABLA 1. CUADRO SINÓPTICO DEL NÚMERO DE BOCHORNOS POR DÍA – VALORES PROMEDIO Y COMPARACIONES ENTRE LOS GRUPOS CON TRATAMIENTO ACTIVO Y EL GRUPO PLACEBO: PACIENTES CON POR LO MENOS 7 BOCHORNOS DE MODERADOS A INTENSOS POR DÍA O POR LO MENOS 50 POR SEMANA EN LA BASAL, ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN DE EFICACIA EVALUABLE (EE)**

Tratamiento (No. de pacientes)	----- No. de Bochornos/día -----			
Tiempo (semana)	Valor basal promedio ± DE	Valor promedio observado ± DE	Cambio promedio ± SE <sup>a</sup>	Valores de p Vs. Placebo <sup>a</sup>
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
CE 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				
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 la suposición de varianzas equivalentes.

*Efectos en atrofia vulvar y vaginal*

Los resultados de los índices de maduración vaginal en los ciclos 6 y 13 demostraron que las diferencias con placebo eran estadísticamente significativas (p < 0.001) en todos los grupos de tratamiento.

**Efectos en la vaginitis atrófica**

Se realizó un estudio de 12 semanas, prospectivo, doble ciego, controlado con placebo para comparar la seguridad y eficacia de 2 esquemas con una crema vaginal de estrógenos conjugados de 0.5 g [0.3 mg de estrógenos conjugados (EC)] administrada dos veces a la semana y 0.5 g (0.3 mg EC) administrada secuencialmente durante 21 días seguidos de 7 días sin el medicamento con esquemas de placebo de igual aspecto en el tratamiento de síntomas moderados a intensos de atrofia vulvar y vaginal secundarias a la menopausia. La fase inicial de 12 semanas, doble ciego, controlada con placebo fue seguida de una fase abierta para evaluar la seguridad endometrial hasta la semana 52. El estudio aleatorizó a 423 mujeres posmenopáusicas en general sanas entre 44 y 77 años de edad (promedio 57.8 años), quienes en la basal tenían ≤5 por ciento de células superficiales en un frotis vaginal, un pH vaginal ≥5.0 y que identificaron un síntoma muy molesto de moderado a intenso de atrofia vulvar y vaginal. La mayoría (92.2 por ciento) de las mujeres eran caucásicas (n = 390); 7.8 por ciento eran de otra raza (n = 33). Todos los sujetos se evaluaron para mejoría en el cambio promedio desde la basal hasta la semana 12 para las variables co-primarias de eficacia de: síntomas sumamente molestos de atrofia vulvar y vaginal (definidos como el síntoma de moderado a intenso que había sido identificado por la mujer como el más molesto para ella en la basal); porcentaje de células superficiales vaginales y porcentaje de células parabasales vaginales; y pH vaginal.

En la fase de 12 semanas, doble ciego, se observó un cambio promedio estadísticamente significativo entre la basal y la semana 12 en el síntoma de dispareunia para ambos esquemas de la crema vaginal de estrógenos conjugados (0.5 g dos veces a la semana y 0.5 g diarios durante 21 días luego 7 días sin medicamento) comparado con placebo de igual aspecto; ver Tabla 2. También se demostró que para cada esquema de la crema vaginal de estrógenos conjugados comparado con placebo había un incremento estadísticamente significativo en el porcentaje de células superficiales en la semana 12 (28 por ciento y 26 por ciento, respectivamente, comparado con 3 por ciento y 1 por ciento para placebo de igual aspecto), una disminución estadísticamente significativa en las células parabasales (-61 por ciento y -58 por ciento, respectivamente, comparado con -21 por ciento y -7 por ciento para placebo de igual aspecto) y una reducción promedio estadísticamente significativa entre la basal y la semana 12 en el pH vaginal (-1.62 y -1.57, respectivamente, comparado con -0.36 y -0.26 para placebo de igual aspecto). En este estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas entre EC crema vaginal y placebo.

La seguridad del endometrio se evaluó mediante una biopsia del endometrio de todos los sujetos asignados aleatoriamente, en la semana 52. Para los 155 sujetos (82 en el esquema 21/7, 73 en el esquema de 2 veces a la semana) que terminaron el periodo de 52 semanas con el seguimiento completo y biopsias de endometrio evaluables; no hubo reportes de hiperplasia endometrial o carcinoma de endometrio.

<b>TABLA 2: CAMBIO PROMEDIO EN LA INTENSIDAD DE LA DISPAREUNIA COMPARADO CON PLACEBO</b>				
<b>POBLACIÓN MITT DE LA PUNTUACIÓN DEL SÍNTOMA MÁS MOLESTO PARA DISPAREUNIA, ANÁLISIS DE LA ÚLTIMA OBSERVACIÓN CONSIDERADA</b>				
Dispareunia*	EC 0.5 g 2x/sem <sup>a</sup>	Placebo 0.5 g 2x/sem <sup>a</sup>	EC 0.5 g 21/7 <sup>b</sup>	Placebo 0.5 g 21/7 <sup>b</sup>
	n Promedio (DE)	n Promedio (DE)	n Promedio (DE)	n Promedio (DE)
Semana 12 Cambio desde la basal	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>	--

- a. EC crema vagina 2x/sem = aplicar EC crema vaginal dos veces a la semana  
b. EC crema vaginal 21/7 = aplicar EC crema vaginal durante 21 días y luego 7 días sin tratamiento  
c. Comparación de EC crema vaginal 2x/semana con placebo 2x/sem  
d. Comparación de EC crema vaginal 21/7 con placebo 21/7  
\* Escala de Evaluación de los Síntomas; 0 (ninguno), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (severo)

### **Efectos en la densidad mineral ósea**

#### *Estudio de Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógeno (HOPE)*

El estudio HOPE fue un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo/fármaco activo, multicéntrico de mujeres posmenopáusicas sanas con útero intacto. Las pacientes (edad promedio 53.3 ± 4.9 años) tenían un promedio de 2.3 ± 0.9 años desde la menopausia y tomaban una tableta de 600 mg de calcio elemental (Caltrate<sup>®</sup>) todos los días. Las pacientes recibieron tratamiento con EC 0.625 mg, 0.45 mg, 0.3 mg o placebo y no se les administraron complementos con vitamina D. Se evaluó la prevención de pérdida ósea por medio de la medición de la densidad mineral ósea (DMO), principalmente en la columna lumbar anteroposterior (L<sub>2</sub> a L<sub>4</sub>). En segundo término, también se analizaron las mediciones de DMO de todo el cuerpo, cuello femoral y trocánter. Los niveles de osteocalcina sérica, calcio en orina y N-telopéptido se usaron como marcadores de recambio óseo (MRO) en los ciclos 6, 13, 19 y 26.

*Pacientes por intención a tratar*

Todos los grupos con tratamiento activo demostraron diferencias significativas con placebo en cada uno de los cuatro objetivos finales de DMO en los ciclos 6, 13, 19 y 26. En la tabla 3 se presentan los cambios porcentuales desde la basal hasta la evaluación final.

**TABLA 3. CAMBIO PORCENTUAL EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA: COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS CON TRATAMIENTO EC Y PLACEBO EN LA POBLACIÓN POR INTENCIÓN A TRATAR, ANÁLISIS DE LA ÚLTIMA OBSERVACIÓN CONSIDERADA LOCF**

Región evaluada	Grupo de tratamiento <sup>a</sup>	No. de pacientes	Valor basal de (g/cm <sup>2</sup> ) Promedio ± DE	Cambio desde la basal (%) Promedio ajustado ± EE	Valor de p vs. placebo
<b>DMO L<sub>2</sub> a L<sub>4</sub></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 de todo el cuerpo</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 del cuello femoral</b>					
	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	
<b>DMO de trocánter femoral</b>					
	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 dosificación (mg) de ECE o placebo.

DMO= Densidad mineral ósea; L<sub>2</sub> a L<sub>4</sub>= columna lumbar anteroposterior; LOCF Última observación considerada; DE= Desviación estándar; EE= Error estándar.

Los marcadores de recambio óseo, osteocalcina sérica y N-telopéptido en orina disminuyeron significativamente (p < 0.001) en todos los grupos con tratamiento activo en los ciclos 6, 13, 19 y 26

en comparación con el grupo placebo. Se observaron reducciones promedio mayores desde la basal en los grupos con tratamiento activo que en el grupo placebo. Las diferencias significativas de calcio en orina con respecto a placebo fueron menos frecuentes.

*Estudios de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI, por sus siglas en inglés)*

La Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) reclutó aproximadamente 27,000 mujeres posmenopáusicas en su mayoría sanas en dos subestudios para evaluar los riesgos y beneficios de los estrógenos conjugados naturales de origen equino (EC) [0.625 mg al día] solos o en combinación con acetato de medroxiprogesterona (MPA) [0.625 mg/2.5 mg al día] en comparación con placebo en la prevención de ciertas enfermedades crónicas. El objetivo final primario fue la incidencia de cardiopatía coronaria (CC) [es decir, infarto del miocardio (IM) no fatal, IM silencioso y muerte coronaria], con cáncer de mama invasivo como resultado adverso primario. El “índice global” incluye la ocurrencia temprana de una CC, cáncer de mama invasivo, evento vascular cerebral, embolia pulmonar (EP), cáncer endometrial (solo en el sub-estudio de estrógenos conjugados en combinación con MPA), cáncer colorectal, fractura de cadera o muerte por otras causas. El estudio no evaluó los efectos de la terapia de reemplazo hormonal con o sin MPA en los síntomas menopáusicos.

Sub-estudio WHI de estrógenos solos

El sub-estudio WHI de estrógenos solos se suspendió prematuramente debido a que se observó un mayor riesgo de evento vascular cerebral, y se consideró que no se obtendría más información con respecto a los riesgos y beneficios del tratamiento con sólo estrógenos en objetivos finales primarios predeterminados.

En la siguiente tabla se presentan los resultados del sub-estudio con estrógenos solos, el cual incluyó 10,739 mujeres (edad promedio de 63.6 años, rango 50 a 79; 75.3% caucásicas, 15.1% de raza negra, 6.1% hispanas, 3.6% otras), después de un seguimiento promedio de 7.1 años, presentadas en la Tabla 4

En el subestudio con estrógenos solos del WHI, no hubo un efecto global significativo en el riesgo relativo (RR) de CC (RR 0.95, intervalo de confianza nominal [ICn] del 95% 0.78-1.16); un RR de CC ligeramente elevado se reportó en el periodo inicial de seguimiento y disminuyó con el tiempo. No se reportó un efecto significativo en el RR de cáncer de mama invasivo (RR 0.80, ICn del 95% 0.62-1.04) o cáncer colorectal (RR 1.08, ICn del 95% 0.75-1.55). El uso de estrógenos se asoció con un mayor riesgo de evento vascular cerebral estadísticamente significativo (RR 1.33, ICn del 95% 1.05-1.68) y trombosis venosa profunda (TVP) (RR 1.47, ICn del 95% 1.06-2.06). El RR de EP (RR 1.37, ICn del 95% 0.90-2.07) no aumentó significativamente. Se observó una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y totales con el uso de estrógenos [(RR 0.65, ICn del 95% 0.45-0.94), (RR 0.64, ICn del 95% 0.44-0.93) y (RR 0.71, ICn del 95% 0.64-0.80), respectivamente]. El subestudio de estrógenos solos no reportó un efecto estadísticamente significativo en muerte debida a otras causas (RR 1.08, ICn del 95% 0.88-1.32) ni un efecto en el riesgo de mortalidad total (RR 1.04, ICn del 95% 0.88-1.22). Estos intervalos de confianza no están ajustados para aspectos múltiples y comparaciones múltiples.

Tabla 4. Riesgo relativo y absoluto observado en el estudio de estrógenos solos (WHI) <sup>a</sup>			
Evento	Riesgo relativo ECE vs placebo (95% nIC <sup>b</sup> )	Placebo	ECE
		N=5429	N=5310
		Riesgo absoluto por 10,000 mujeres-años	
Eventos CC <sup>c</sup>	0.95(0.78-1.16)	57	54
IM no fatal <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
Todas las apoplejías <sup>b</sup>	1.33(1.05-1.68)	33	45
Apoplejía Isquémica <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 de mama invasivo <sup>c</sup>	0.80(0.62-1.04)	34	28
Cáncer colorectal <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
Brazo inferior/fracturas de 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> Adaptación de numerosas publicaciones WHI. Las publicaciones WHI pueden verse en [www.nhlbi.nih.gov/whi](http://www.nhlbi.nih.gov/whi).

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

<sup>c</sup> Los resultados se basan en datos adjudicados centralmente para un seguimiento promedio de 7.1 años

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

<sup>e</sup> Resultados basados en un seguimiento promedio de 6.8 años

<sup>f</sup> Todas las muertes, excepto para cáncer de mama o colorectal, definitivo/probable CC, EP o enfermedad vascular cerebral.

<sup>g</sup> Un subgrupo de eventos fue combinado en un “índice global”, definido como la aparición temprana de eventos CC, cáncer de mama invasivo, apoplejía, embolia pulmonar, cáncer colorrectal, fractura de cadera, o muerte debida a otras causas.

La tabla 5 describe los resultados primarios del subestudio con estrógenos solos estratificados por edad en la basal.

<b>TABLA 5. Resultados del Subestudio de estrógenos solos de la Iniciativa de Salud de la Mujer estratificados por edad en la basal</b>						
<b>EDAD</b>						
<b>Objetivo final</b>	<b>50-59 años</b>		<b>60-69 años</b>		<b>70-79 años</b>	
	<b>EC (N=1,637)</b>	<b>Placebo (N=1,673)</b>	<b>EC (N=2,387)</b>	<b>Placebo (N=2,465)</b>	<b>EC (N=1,286)</b>	<b>Placebo (N=1,291)</b>
<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
Relación de riesgo (IC del 95%)	0.63 (0.36-1.09)		0.94 (0.71-1.24)		1.13 (0.82-1.54)	
<b>Evento vascular cerebral<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
Relación de riesgo (IC del 95%)	0.89 (0.47-1.69)		1.62 (1.15-2.27)		1.21 (0.84-1.75)	
<b>TVP<sup>b</sup></b>						
Número de casos	16	10	39	29	30	20
Riesgo absoluto (N) <sup>c</sup>	13	18	23	17	34	22
Relación de riesgo (IC del 95%)	1.64 (0.74-3.60)		3.02 (1.51-6.06)		4.54 (2.22-9.31)	
<b>TEV<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
Relación de riesgo (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
Relación de riesgo (IC del 95%)	1.54 (0.63-3.77)		2.80 (1.28-6.16)		2.36 (0.96-5.80)	
<b>Cáncer de mama invasivo</b>						
Número de casos	25	35	42	60	27	29
Riesgo absoluto (N) <sup>c</sup>	21	29	26	36	32	34
Relación de riesgo (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
Riesgo absoluto (N) <sup>c</sup>	7	12	16	19	32	15
Relación de riesgo (IC del 95%)	0.59 (0.25-1.41)		0.88 (0.52-1.48)		2.09 (1.08-4.04)	

**TABLA 5. Resultados del Subestudio de estrógenos solos de la Iniciativa de Salud de la Mujer estratificados por edad en la basal**

<b>EDAD</b>						
<b>Objetivo final</b>	<b>50-59 años</b>		<b>60-69 años</b>		<b>70-79 años</b>	
	<b>EC (N=1637)</b>	<b>Placebo (N=1,673)</b>	<b>EC (N=2387)</b>	<b>Placebo (N=2465)</b>	<b>EC (N=1286)</b>	<b>Placebo (N=1291)</b>
<b>Fractura de cadera<sup>b</sup></b>						
Número de casos	5	1	9	20	32	52
Riesgo absoluto (N) <sup>c</sup>	4	1	5	12	37	58
Relación de riesgo (IC del 95%)	5.02 (0.59-43.02)		0.47 (0.22-1.04)		0.64 (0.41-0.99)	
<b>Fracturas totales<sup>b</sup></b>						
Número de casos	153	173	220	348	167	240
Riesgo absoluto (N) <sup>c</sup>	126	139	132	201	191	269
Relación de riesgo (IC del 95%)	0.90 (0.72-1.12)		0.63 (0.53-0.75)		0.70 (0.57-0.85)	
<b>Mortalidad total<sup>b</sup></b>						
Número de casos	34	48	129	131	134	113
Riesgo absoluto (N) <sup>c</sup>	28	38	77	75	153	127
Relación 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 del miocardio o muerte coronaria

b Basado en datos adjudicados durante un tratamiento con duración promedio de 7.1 años

c El riesgo absoluto es por 10,000 personas-años.

d Relaciones de riesgo de TEV en comparación con mujeres entre 50 y 59 años que tomaban placebo

**El tiempo de inicio del tratamiento con estrógenos respecto al inicio de la menopausia puede afectar el perfil general de riesgo-beneficio. El sub-estudio con estrógenos solos del estudio WHI estratificado por edad demostró una tendencia no significativa hacia un menor riesgo de CC y mortalidad total en comparación con placebo en mujeres que iniciaron la terapia hormonal más cerca de la menopausia que las que iniciaron el tratamiento a mayor distancia de la menopausia.**

#### *Estudio de memoria de la Iniciativa de Salud de la Mujer*

El estudio de Memoria de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHIMS) de estrógenos solos, un estudio adicional del WHI, donde se enrolaron 2,947 mujeres posmenopáusicas predominantemente saludables con histerectomía de 65 y más años de edad (45% eran de 65 a 69 años de edad, 36% eran de 70 a 74 años de edad, y 19% eran de 75 años de edad o más) para evaluar el efecto de la administración diaria de EC (0.625 mg) con la incidencia de una probable demencia (resultado principal) en comparación con el placebo.

Después de un seguimiento de aproximadamente 5.2 años, el riesgo relativo de probable demencia para EC solo vs. placebo fue 1.49 (IC del 95% 0.83-2.66). El riesgo absoluto de demencia probable para CE solo vs. placebo fue 37 vs. 25 casos por 10,000 mujeres-años. Demencia probable como se definió en este estudio incluyó enfermedad de Alzheimer (EA), demencia vascular (DV) y tipos mixtos (incluyendo rasgos de ambos EA y DV). La clasificación más común de demencia probable en ambos grupos tratamiento y el placebo fue EA. Ya que el subestudio se realizó en mujeres de 65 a 79 años de edad, se desconoce si estos hallazgos son aplicables a mujeres posmenopáusicas más jóvenes (Ver sección Precauciones generales, *Demencia y Uso geriátrico*).

## 6. CONTRAINDICACIONES

No use **Premarin®** si tiene:

- Sospecha o diagnóstico de embarazo (ver sección Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y lactancia).
- Sangrado uterino anormal no diagnosticado.
- Cáncer de mama conocido, sospechado, o antecedentes de dicha enfermedad.
- Sospecha o diagnóstico de neoplasia dependiente de estrógenos (ejemplo, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial).
- Neoplasia estrógeno-dependiente conocida o sospechada (ejemplo, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial)
- Historia de enfermedad tromboembólica arterial o activa confirmada (ej. apoplejía, infarto del miocardio) o tromboembolismo profundo (tal como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica
- Desordenes de trombofilia diagnosticados (ej. proteína C, proteína S, o deficiencia antitrombina)
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

### Retención de líquidos

Debido a que los estrógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, los pacientes con padecimientos que pueden verse influenciados por este factor, como disfunción cardíaca o renal, se justifica una observación minuciosa cuando se prescriben estrógenos.

### Hipertrigliceridemia

En el estudio de Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógeno (HOPE), la media de los incrementos de la línea basal en los triglicéridos séricos después de un año de tratamiento con EC 0.625 mg, 0.45 mg 0.3 mg y placebo fueron de 34.2, 30.2, 25.0, y 10.8, respectivamente.

Deberán tomarse precauciones en pacientes con hipertrigliceridemia preexistente debido a que se han reportado casos aislados de grandes incrementos en triglicéridos plasmáticos que llevan a pancreatitis con el tratamiento con estrógenos en esta población.

### Insuficiencia hepática y antecedentes de ictericia colestásica

Para pacientes con antecedentes de ictericia colestásica asociada con el uso anterior de estrógenos o embarazo, deberá tenerse precaución, y en caso de recurrencia, deberá suspenderse el medicamento. Los estrógenos pueden ser ineficientemente metabolizados en pacientes con insuficiencia hepática.

### Hipertensión Arterial

En un pequeño número de reportes de casos, se han atribuido incrementos sustanciales en la presión arterial, durante la TE a reacciones idiosincrásicas a estrógenos. En un estudio clínico

extenso aleatorizado, controlado con placebo, no se observó ningún efecto generalizado de TE sobre la presión arterial

#### Exacerbación de otros padecimientos

La terapia de reemplazo estrogénico/hormonal puede causar exacerbación del asma, epilepsia, migraña con aura, otosclerosis, porfiria, lupus eritematoso sistémico, y hemangiomas hepáticos, y en mujeres con estos padecimientos deberá utilizarse con precaución.

La endometriosis puede exacerbarse con la administración de la terapia hormonal. Deberá de considerarse la adición de un progestágeno en mujeres que se hayan sometido a una histerectomía pero que se conozca que tienen endometriosis residual, ya que se han reportado algunos casos de transformación maligna después de terapia con estrógenos solos.

#### Hipocalcemia

En pacientes con una enfermedad que predisponga a hipocalcemia severa, los estrógenos deben utilizarse con precaución.

#### Hipotiroidismo

La administración de estrógenos induce un incremento del nivel de globulina fijadora tiroidea (TBG, por sus siglas en inglés). Las pacientes que dependen de una terapia de reemplazo de hormona tiroidea, y que reciben terapia con estrógenos, pueden requerir dosis mayores para mantener sus niveles de hormona tiroidea libre en un rango aceptable (Ver sección ***Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio***).

#### Monitoreo de laboratorio

**La administración de estrógenos deberá guiarse por una respuesta clínica más que por los niveles hormonales (ej., estradiol, HFE)**

#### Condomes de látex

La crema vaginal de EC ha mostrado que debilita los condones de látex. Se deberá de considerar el potencial de que la crema de EC debilite y contribuya a la falla de los condones, diafragmas, o cubiertas cervicales elaboradas de látex o hule.

#### Uso en niños

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida. El tratamiento con estrógenos en niñas prepúberes induce el desarrollo prematuro de mamas y cornificación vaginal, y puede inducir sangrado uterino.

Ya que las dosis altas y repetidas de estrógenos por un periodo extenso de tiempo han mostrado que aceleran el cierre epifisiario, la terapia hormonal no deberá iniciarse antes de que haya ocurrido el cierre epifisiario para no comprometer el crecimiento final.

La Crema Vaginal de EC: no está indicada en niños

#### Uso en pacientes ancianos

No ha habido el número suficiente de mujeres geriátricas para participar en estudios clínicos utilizando Premarin<sup>®</sup> para determinar un resultado sobre las diferencias entre las mujeres mayores a 65 años de edad y las jóvenes al usar Premarin<sup>®</sup>

#### Estudio de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI)

En el sub-estudio de estrógenos solos (EC [0.625 mg] vs Placebo diarios) de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI) reportó un incremento en el riesgo de apoplejía comparado con el placebo en mujeres posmenopáusicas de 65 años de edad o mayores (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia y sección Precauciones generales)

## Estudio de Memoria de la Iniciativa de la Salud de las Mujeres (WHIMS)

Un sub-estudio del Estudio de Memoria de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHIMS), un estudio adicional del WHI conducido en mujeres de 65-79 de edad, no se reportó un riesgo incrementado de desarrollar probable demencia cuando se comparó con placebo. Se desconoce si este hallazgo se aplica a mujeres posmenopáusicas más jóvenes. (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia y sección Precauciones generales)

No se realizaron estudios acerca de los efectos sobre la habilidad de conducir o usar máquinas.

### **ADVERTENCIAS ESPECIALES**

#### **A. General**

**Puede presentarse absorción sistémica con el uso de crema vaginal de EC. Se deben tener en consideración las precauciones, advertencias y reacciones adversas asociadas con el tratamiento oral de EC (véase la sección Reacciones Secundarias y Adversas).**

#### **B. Riesgo cardiovascular**

Se ha reportado que la TE incrementa el riesgo de apoplejía y trombosis venosa profunda (TVP).

Los pacientes que tienen factores de riesgo para trastornos tromboticos deberán mantenerse bajo observación cuidadosa.

Los pacientes quienes están en riesgo de desarrollar migraña con aura podrían tener el riesgo de apoplejía isquémica y tienen que estar bajo una cuidadosa observación.

#### **Apoplejía**

En el sub-estudio de estrógenos solos de la Iniciativa de Salud de las Mujeres se reportó un incremento estadísticamente significativo del riesgo de apoplejía en mujeres de 50 a 79 años de edad que habían recibido diariamente EC (0.625 mg) en comparación con aquellas que recibieron placebo (45 vs. 33 por 10, 000 mujeres-año). El incremento en el riesgo se observó durante un año y persistió.

**El análisis de un subgrupo de mujeres de 50 a 59 años de edad sugirió que no había un incremento en el riesgo de apoplejía en aquellas mujeres que recibieron EC (0.625 mg) vs aquellas que recibieron placebo (18 vs 21 por 10, 000 mujeres-año)**

Si ocurre una apoplejía o se sospecha, Premarin® deberá ser discontinuado inmediatamente (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia en humanos)

#### **Tromboembolia venosa**

En el subestudio de estrógenos solos del WHI el riesgo incrementado de trombosis venosa profunda, se reportó que era estadísticamente significativo (23 vs 15 por 10,000 persona-años). El riesgo de embolia pulmonar (PE) se reportó que se incrementó aunque no alcanzó significancia estadística. El aumento en el riesgo de TEV (TVP y EP) se demostró durante los primeros dos años (30 vs. 22 por 10,000 persona-años).

Si ocurriera una TEV o se sospechara, Premarin® deberán discontinuarse inmediatamente (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Si se desarrolla anomalías visuales, suspenda Premarin® quedando pendiente el examen si hay pérdida parcial o total de la visión repentina, o un repentino inicio de proptosis, diplopía o migraña. Si las pruebas revelan papiledema o lesiones vascular de la retina, Premarin® debe ser retirado. Se han informado casos de trombosis vascular de la retina en pacientes que recibieron estrógenos con o sin progestinas

Si es factible, Premarin® deberá ser discontinuado por lo menos cuatro a seis semanas antes de una cirugía del tipo de las asociadas con un aumento en el riesgo de tromboembolismo, o durante periodos prolongados de inmovilización.

### **C. Neoplasias malignas**

#### *Cáncer endometrial*

El uso de estrógenos sin oposición en mujeres con un útero intacto han sido asociados con un aumento en el riesgo de cáncer endometrial (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, y precauciones generales).

El riesgo de cáncer endometrial reportado entre usuarias de estrógenos sin oposición es casi 2 a 12 veces mayor que en las no usuarias, y al parecer depende de la duración del tratamiento y dosis de estrógenos. Al parecer, el riesgo mayor está asociado con un uso prolongado, con riesgos mayores de 15 a 24 veces para 5 a 10 años o más, y este riesgo ha mostrado persistir por lo menos durante 8 a 15 años después de suspender la TE. La adición de una progestina a la terapia posmenopáusica estrogénica ha demostrado la reducción del riesgo de hiperplasia endometrial, que podría ser un precursor del cáncer endometrial. (Ver sección Precauciones generales)

Es importante la vigilancia clínica de todas las mujeres que toman estrógenos o estrógenos-más-progestágeno combinados. Deberán tomarse medidas adecuadas de diagnóstico, para descartar malignidad en todos los casos de sangrado uterino anormal persistente o recurrente no diagnosticado.

#### *Cáncer de mama*

Los estudios que incluyen el uso de estrógenos por mujeres posmenopáusicas han reportado resultados inconsistentes en el riesgo de cáncer de mama. El estudio clínico aleatorizado más importante proporcionando información acerca de este asunto es la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI) (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia). En el sub-estudio del WHI de estrógenos solos, después de un promedio de 7.1 años de seguimiento, los EC (0.625 mg diariamente) no estuvieron asociados con un riesgo incrementado de cáncer de mama invasivo.

Algunos estudios observacionales han reportado un incremento en el riesgo de cáncer de mama para la terapia con estrógenos solos después de varios años de uso. El riesgo incrementa con la duración del uso, y parece retornar al nivel basal dentro de aproximadamente cinco años después de detener el tratamiento (solamente los estudios observacionales cuentan con datos sustanciales acerca del riesgo después de la suspensión).

Se ha reportado que el uso de estrógenos resulta en un aumento de mastografías anormales, requiriendo de una evaluación posterior.

#### **Cáncer de ovario**

En algunos estudios epidemiológicos, el uso de terapia de estrógenos se ha asociado con un riesgo incrementado de cáncer de ovario después de muchos años de uso. Otros estudios epidemiológicos no han mostrado una asociación significativa.

### **D. Demencia**

En un subestudio del Estudio Memoria de la Iniciativa de Salud en Mujeres (WHIMS), un estudio adicional del WHI llevado a cabo en mujeres de 65-79 de edad, se reportó un incremento de riesgo (HR) de desarrollar una probable demencia en el grupo de estrógenos conjugados solos cuando se comparó con el grupo placebo de 1.49 [HR 1.49 (95% IC 0.83-2.66)] (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Se desconoce si estos hallazgos aplican a mujeres jóvenes posmenopáusicas.

### **E. Colecistopatía**

Se ha reportado un incremento de 2 a 4 veces en el riesgo de colecistopatía que requiere cirugía en mujeres bajo TE.

### **F. Hipercalcemia**

La administración de estrógenos pueden provocar una hipercalcemia severa en pacientes con cáncer de seno y metástasis en huesos. Si esto ocurre, el medicamento debe suspenderse y deben tomarse medidas apropiadas para reducir los niveles de calcio en suero.

### **G. Terapia paliativa en hombres**

Dosis altas de estrógenos (5mg de estrógenos conjugados por día), comparados con aquellos utilizados para tratar el cáncer de próstata y mama, han mostrado en un extenso estudio clínico prospectivo en hombres incrementar los riesgos de infarto de miocardio no mortal, embolia pulmonar, y tromboflebitis.

### **H. Inmune**

Angioedema

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

## **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

Embarazo

Los estrógenos no deben utilizarse durante el embarazo (Ver sección **Contraindicaciones**).

**Si el embarazo ocurre durante la medicación con Premarin<sup>®</sup>, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.**

Lactancia

**Premarin<sup>®</sup> no deberá usarse durante la lactancia.**

La administración de estrógenos en madres amamantando ha mostrado que disminuye la cantidad y calidad de la leche materna. Se han identificado cantidades detectables de estrógenos en la leche de madres que reciben el medicamento. Deberá tenerse precaución cuando se administren estrógenos a madres amamantando.

## **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Las reacciones adversas se enuncian en la Tabla en categorías de frecuencia CIOMS:

Muy comunes:	≥ 10%
Comunes:	≥ 1% y < 10%
No comunes:	≥ 0.1% y < 1%
Raras:	≥ 0.01% < 0.1%
Muy raras:	< 0.01%

Puede existir la absorción sistémica con el uso de la crema vaginal de EC. Se deberán tomar en consideración las reacciones adversas asociadas con el tratamiento oral con EC.

En un estudio de 12 semanas, controlado-placebo, aleatorizado, doble ciego de crema vaginal de estrógenos conjugados (EC), un total de 423 mujeres posmenopáusicas recibieron por lo

menos una dosis de la medicación en estudio y fueron incluidas en todos los análisis de seguridad: 143 mujeres en el grupo de tratamiento EC crema vaginal-21/7 (0.5 g de EC crema vaginal diariamente durante 21 días, y después 7 días sin tratamiento), 72 mujeres en el grupo de tratamiento correspondiente con placebo; 140 mujeres en el grupo de tratamiento con EC crema vaginal-2x/semana (0.5 g EC crema vaginal dos veces por semana), 68 mujeres en el grupo correspondiente de tratamiento con placebo. Se continuó con una extensión del estudio por 40 semanas (abierto), en la cual un total de 394 mujeres recibieron tratamiento con EC crema vaginal, incluyendo aquellas aleatorizadas inicialmente como placebo. En este estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas entre EC crema vaginal y placebo.

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con la crema vaginal de estrógenos conjugados de origen equino o son efectos indeseables asociados con estrógenos. No es posible calcular las frecuencias de estos eventos basados en los datos de ventas a pacientes expuestos porque la dosis de la crema con estrógenos conjugados de origen equino varía de paciente a paciente y el producto está disponible alrededor del mundo en varias presentaciones.

<b>Clase por sistema de órgano</b>	<b>Reacción adversa</b>
Sistema reproductor y trastornos de mama	<b>Sangrado súbito/dismenorrea/manchado, dismenorrea/dolor pélvico Mastalgia, sensibilidad mamaria a la palpación, agrandamiento mamario, secreción. Reacciones de malestar en el sitio de aplicación incluyendo quemazón, irritación, prurito genital; secreción vaginal; leucorrea; ginecomastia en hombres Aumento en el tamaño de los leiomiomas uterinos Hiperplasia del endometrio</b>
Trastornos gastrointestinales	<b>Náusea; vómito; distensión y dolor abdominal Pancreatitis; colitis isquémica</b>
Trastornos del sistema nervioso	<b>Mareo; cefalea; migraña; nerviosismo Accidente vascular cerebral/apoplejía; exacerbación de la corea.</b>
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	<b>Artralgias; calambres en piernas</b>
Trastornos psiquiátricos	<b>Cambios en la libido; alteraciones en el estado de ánimo; irritabilidad; depresión; demencia.</b>
Trastornos vasculares	<b>Embolia pulmonar; trombosis venosa</b>
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	<b>Edema</b>
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	<b>Alopecia Cloasma/melasma; hirsutismo; prurito; exantema cutáneo Eritema multiforme; eritema nodoso</b>
Trastornos hepato-biliares	<b>Colecistopatía Ictericia colestásica</b>

Infecciones e infestaciones

**Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal  
Síndrome parecido a la-cistitis**

Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)

**Cáncer de mama, cáncer de ovario, cambios mamarios fibroquísticos  
Cáncer de endometrio; aumento de tamaño de hemangiomas  
hepáticos; potenciación del crecimiento de meningioma benigno**

Trastornos del sistema inmune

**Urticaria, angioedema; hipersensibilidad; reacciones  
anafilácticas/anafilactoides**

Trastornos de metabolismo y nutrición

**Intolerancia a la glucosa, hipocalcemia (en pacientes con una  
enfermedad que pueda predisponer a hipocalcemia)**

Trastornos oculares

**Intolerancia a los lentes de contacto  
Trombosis vascular de la retina**

Trastornos cardiacos

**Infarto al miocardio**

Investigaciones

**Cambios en el peso (aumento o disminución)  
Aumento en los triglicéridos  
Elevación de la presión arterial**

Endocrino

**Pubertad precoz**

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Datos de un estudio de interacciones medicamentosas que incluyeron estrógenos conjugados naturales de origen equino y acetato de medroxiprogesterona, indican que la disposición farmacocinética de ambos fármacos no se altera cuando éstos se administran conjuntamente. No se han realizado otros estudios clínicos de interacciones medicamentosas con estrógenos conjugados.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P4503A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores del CYP3A4 podrían afectar el metabolismo de los estrógenos. Los inductores del CYP3A4, tales como las preparaciones con hoja de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona podrían reducir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos, posiblemente resultando en una disminución de los efectos terapéuticos y/o cambios en el perfil de sangrado uterino. Los inhibidores de la CYP3A4, tales como cimetidina, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y jugo de toronja, podrían incrementar las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y podrían resultar en eventos adversos.

## 11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Recuento plaquetario incrementado, niveles disminuidos de antitrombina III e incremento del antígeno plasminógeno y de su actividad.

Los estrógenos pueden aumentar la globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG, por sus siglas en inglés) lo que lleva a un incremento en la hormona tiroidea total circulante, medida por el yodo unido a proteínas (PBI, por sus siglas en inglés), niveles T<sub>4</sub> por columna o

radioinmunoensayo o niveles  $T_3$  por radioinmunoensayo. La captación de la resina  $T_3$  disminuye, reflejando niveles elevados de TBG. Las concentraciones de  $T_4$  libre y  $T_3$  libre no se alteran.

Otras proteínas transportadoras pueden elevarse en suero, es decir la globulina transportadora de corticosteroides (CBG, por sus siglas en inglés), globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés) produciendo un aumento en los corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones libres o biológicamente activas de hormonas pueden disminuir.

Concentraciones plasmáticas incrementadas de HDL y HDL<sub>2</sub> subfracción colesterol, concentraciones reducidas de colesterol LDL, niveles incrementados de triglicéridos.

Tolerancia a la glucosa deteriorada.

La respuesta a metirapona puede estar disminuida.

## 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Ver sección Precauciones generales

## 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Los beneficios y riesgos de la terapia con estrógenos (TE) siempre deben evaluarse cuidadosamente, teniendo en cuenta la aparición de riesgos como terapia continua (Ver sección Precauciones generales). Los estrógenos con o sin progestina deben prescribirse con la dosis efectiva más baja y por el menor tiempo de acuerdo con los objetivos y riesgos del tratamiento para cada mujer.

**Tratamiento de síntomas vasomotores moderados a graves y/o atrofia vulvar y vaginal asociada con la menopausia.**

Si un estrógeno es prescrito a una mujer posmenopáusica con útero, puede ser adecuada la adición de una progestina (Ver Precauciones generales neoplasias malignas). En algunos casos, las mujeres histerectomizadas con una historia de endometriosis podrían necesitar una progestina (Ver Precauciones generales, exacerbación de otras condiciones).

En un estudio de 52 semanas con crema vaginal conteniendo estrógenos conjugados solos (en ausencia de cualquier progestina), no hubo evidencia de hiperplasia endometrial o carcinoma endometrial al administrar 0.5 g dos veces a la semana o 3 semanas continuas y una de descanso

Considere productos vaginales tópicos cuando se trata solo la atrofia vulvar y vaginal.

Prevención/Manejo de osteoporosis posmenopáusica

- Cuando se recete solamente para prevenir osteoporosis posmenopáusica, se deberá considerar la terapia solamente para las mujeres con riesgo significativo de osteoporosis y deberían considerarse con atención los medicamentos sin estrógenos.

Tratamiento de hipogonadismo femenino

- Administrar cíclicamente (ej. por tres semanas y luego una semana libre)

Tratamiento de castración femenina o insuficiencia ovárica primaria

- Administrar cíclicamente (ej. por tres semanas y luego una semana libre)

Tratamiento del cáncer de mama\ (de manera paliativa solamente)

- 10 mg tres veces al día, por un periodo de por lo menos tres meses

Tratamiento de carcinoma de próstata avanzado dependiente de andrógenos (de manera paliativa solamente)

- 1.25 mg a 2.5 mg tres veces al día

#### 14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Los síntomas de sobredosificación de productos que contienen estrógenos en adultos y niños pueden incluir náusea, vómito, tensión mamaria, mareo, dolor abdominal, somnolencia/fatiga; puede ocurrir en las mujeres sangrado por privación. No existe ningún antídoto específico, y de ser necesario el tratamiento adicional debe ser sintomático.

#### 15. PRESENTACIONES

**PREMARIN® crema vaginal** de 0.625 mg por gramo: caja con tubo con 43 g, con aplicador.

#### 16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C.

#### 17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños.  
Su venta requiere receta médica.  
No se emplee si hay sospecha de embarazo.

Notifique las reacciones adversas sospechadas a la dirección de correo electrónico: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com) o a la línea de Pfizer 01800 401 2002.

#### 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

**Pfizer, S.A. de C.V.**  
Km. 63 Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca, México

#### 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

**Registro Numero SSA: 44321 SSA IV.**  
®Marca Registrada

**Clave de IPP:** 143300415J0141

**Fecha de aprobación:** 3 de Agosto del 2015

<b>Para Control de Pfizer México</b>	
<b>Autor:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	30Jun14
<b>Aprobador y revisor médico:</b>	Guillermo Carpio
<b>Fecha de aprobación:</b>	01Jul14
<b>Referencia:</b>	CDS 28 (30May14)
<b>Descripción del cambio:</b>	Breve descripción del cambio en comparación con la última versión del LPD Farmacocinética y Farmacodinamia, Contraindicaciones, Precauciones Generales, Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio, Dosis y vía de administración.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**Premarin crema V<sup>®</sup>**  
Estrógenos conjugados de origen equino  
Crema  
**0.625 mg/g**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Premarin<sup>®</sup>

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Estrógenos conjugados de origen equino

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Crema

Cada gramo contiene:

<i>Estrógenos conjugados de origen equino</i>	<i>0.625 mg</i>
Excipiente cbp	1 g

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Premarin<sup>®</sup> crema vaginal está indicada en el tratamiento de la atrofia vulvar vaginal o la craurosis vulvar debido a la menopausia.

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

### 5. CONTRAINDICACIONES

No use **Premarin<sup>®</sup>** si tiene:

- Sospecha o diagnóstico de embarazo (ver sección Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y lactancia).
- Sangrado uterino anormal no diagnosticado.
- Cáncer de mama conocido, sospechado, o antecedentes de dicha enfermedad.
- Sospecha o diagnóstico de neoplasia dependiente de estrógenos (ejemplo, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial).
- Neoplasia estrógeno-dependiente conocida o sospechada (ejemplo, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial)
- Historia de enfermedad tromboembólica arterial o activa confirmada (ej. apoplejía, infarto del miocardio) o tromboembolismo profundo (tal como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica
- Desordenes de trombofilia diagnosticados (ej. proteína C, proteína S, o deficiencia antitrombina)
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento.

## 6. PRECAUCIONES GENERALES

### Retención de líquidos

Debido a que los estrógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, los pacientes con padecimientos que pueden verse influenciados por este factor, como disfunción cardíaca o renal, se justifica una observación minuciosa cuando se prescriben estrógenos.

### Hipertrigliceridemia

En el estudio de Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógeno (HOPE), la media de los incrementos de la línea basal en los triglicéridos séricos después de un año de tratamiento con EC 0.625 mg, 0.45 mg 0.3 mg y placebo fueron de 34.2, 30.2, 25.0, y 10.8, respectivamente.

Deberán tomarse precauciones en pacientes con hipertrigliceridemia preexistente debido a que se han reportado casos aislados de grandes incrementos en triglicéridos plasmáticos que llevan a pancreatitis con el tratamiento con estrógenos en esta población.

### Insuficiencia hepática y antecedentes de ictericia colestásica

Para pacientes con antecedentes de ictericia colestásica asociada con el uso anterior de estrógenos o embarazo, deberá tenerse precaución, y en caso de recurrencia, deberá suspenderse el medicamento. Los estrógenos pueden ser ineficientemente metabolizados en pacientes con insuficiencia hepática.

### Hipertensión Arterial

En un pequeño número de reportes de casos, se han atribuido incrementos sustanciales en la presión arterial, durante la TE a reacciones idiosincrásicas a estrógenos. En un estudio clínico extenso aleatorizado, controlado con placebo, no se observó ningún efecto generalizado de TE sobre la presión arterial

### Exacerbación de otros padecimientos

La terapia de reemplazo estrogénico/hormonal puede causar exacerbación del asma, epilepsia, migraña con aura, otosclerosis, porfiria, lupus eritematoso sistémico, y hemangiomas hepáticos, y en mujeres con estos padecimientos deberá utilizarse con precaución.

La endometriosis puede exacerbarse con la administración de la terapia hormonal. Deberá de considerarse la adición de una progestágeno en mujeres que se hayan sometido a una histerectomía pero que se conozca que tienen endometriosis residual, ya que se han reportado algunos casos de transformación maligna después de terapia con estrógenos solos.

### Hipocalcemia

En pacientes con una enfermedad que predisponga a hipocalcemia severa, los estrógenos deben utilizarse con precaución.

### Hipotiroidismo

La administración de estrógenos induce un incremento del nivel de globulina fijadora tiroidea (TBG, por sus siglas en inglés). Las pacientes que dependen de una terapia de reemplazo de hormona tiroidea, y que reciben terapia con estrógenos, pueden requerir dosis mayores para mantener sus niveles de hormona tiroidea libre en un rango aceptable (Ver sección **Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio**).

### Monitoreo de laboratorio

**La administración de estrógenos deberá guiarse por una respuesta clínica más que por los niveles hormonales (ej., estradiol, HFE)**

## Condomes de látex

La crema vaginal de EC ha mostrado que debilita los condones de látex. Se deberá de considerar el potencial de que la crema de EC debilite y contribuya a la falla de los condones, diafragmas, o cubiertas cervicales elaboradas de látex o hule.

## Uso en niños

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida. El tratamiento con estrógenos en niñas prepúberes induce el desarrollo prematuro de mamas y cornificación vaginal, y puede inducir sangrado uterino.

Ya que las dosis altas y repetidas de estrógenos por un periodo extenso de tiempo han mostrado que aceleran el cierre epifisiario, la terapia hormonal no deberá iniciarse antes de que haya ocurrido el cierre epifisiario para no comprometer el crecimiento final.

La Crema Vaginal de EC: no está indicada en niños

## Uso en pacientes ancianos

No ha habido el número suficiente de mujeres geriátricas para participar en estudios clínicos utilizando Premarin® para determinar un resultado sobre las diferencias entre las mujeres mayores a 65 años de edad y las jóvenes al usar Premarin®

## Estudio de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI)

En el sub-estudio de estrógenos solos (EC [0.625 mg] vs Placebo diarios) de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI) reportó un incremento en el riesgo de apoplejía comparado con el placebo en mujeres posmenopáusicas de 65 años de edad o mayores (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia y sección Precauciones generales)

## Estudio de Memoria de la Iniciativa de la Salud de las Mujeres (WHIMS)

Un sub-estudio del Estudio de Memoria de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHIMS), un estudio adicional del WHI conducido en mujeres de 65-79 de edad, no se reportó un riesgo incrementado de desarrollar probable demencia cuando se comparó con placebo. Se desconoce si este hallazgo se aplica a mujeres posmenopáusicas más jóvenes. (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia y sección Precauciones generales)

No se realizaron estudios acerca de los efectos sobre la habilidad de conducir o usar máquinas.

## **ADVERTENCIAS ESPECIALES**

### **A. General**

**Puede presentarse absorción sistémica con el uso de crema vaginal de EC. Se deben tener en consideración las precauciones, advertencias y reacciones adversas asociadas con el tratamiento oral de EC (véase la sección Reacciones Secundarias y Adversas).**

### **B. Riesgo cardiovascular**

Se ha reportado que la TE incrementa el riesgo de apoplejía y trombosis venosa profunda (TVP).

Los pacientes que tienen factores de riesgo para trastornos tromboticos deberán mantenerse bajo observación cuidadosa.

Los pacientes quienes están en riesgo de desarrollar migraña con aura podrían tener el riesgo de apoplejía isquémica y tienen que estar bajo una cuidadosa observación.

### **Apoplejía**

En el sub-estudio de estrógenos solos de la Iniciativa de Salud de las Mujeres se reportó un incremento estadísticamente significativo del riesgo de apoplejía en mujeres de 50 a 79 años de edad que habían recibido diariamente EC (0.625 mg) en comparación con aquellas que recibieron placebo (45 vs. 33 por 10, 000 mujeres-año). El incremento en el riesgo se observó durante un año y persistió.

**El análisis de un subgrupo de mujeres de 50 a 59 años de edad sugirió que no había un incremento en el riesgo de apoplejía en aquellas mujeres que recibieron EC (0.625 mg) vs aquellas que recibieron placebo (18 vs 21 por 10, 000 mujeres-año)**

Si ocurre una apoplejía o se sospecha, Premarin® deberá ser discontinuado inmediatamente (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia en humanos)

### **Tromboembolia venosa**

En el subestudio de estrógenos solos del WHI el riesgo incrementado de trombosis venosa profunda, se reportó que era estadísticamente significativo (23 vs 15 por 10,000 persona-años). El riesgo de embolia pulmonar (PE) se reportó que se incrementó aunque no alcanzó significancia estadística. El aumento en el riesgo de TEV (TVP y EP) se demostró durante los primeros dos años (30 vs. 22 por 10,000 persona-años).

Si ocurriera una TEV o se sospechara, Premarin® deberán discontinuarse inmediatamente (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Si se desarrolla anomalías visuales, suspenda Premarin® quedando pendiente el examen si hay pérdida parcial o total de la visión repentina, o un repentino inicio de proptosis, diplopía o migraña. Si las pruebas revelan papiledema o lesiones vascular de la retina, Premarin® debe ser retirado. Se han informado casos de trombosis vascular de la retina en pacientes que recibieron estrógenos con o sin progestinas

Si es factible, Premarin® deberá ser discontinuado por lo menos cuatro a seis semanas antes de una cirugía del tipo de las asociadas con un aumento en el riesgo de tromboembolismo, o durante periodos prolongados de inmovilización.

## **C. Neoplasias malignas**

### *Cáncer endometrial*

El uso de estrógenos sin oposición en mujeres con un útero intacto han sido asociados con un aumento en el riesgo de cáncer endometrial (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, y precauciones generales).

El riesgo de cáncer endometrial reportado entre usuarias de estrógenos sin oposición es casi 2 a 12 veces mayor que en las no usuarias, y al parecer depende de la duración del tratamiento y dosis de estrógenos. Al parecer, el riesgo mayor está asociado con un uso prolongado, con riesgos mayores de 15 a 24 veces para 5 a 10 años o más, y este riesgo ha mostrado persistir por lo menos durante 8 a 15 años después de suspender la TE. La adición de una progestina a la terapia posmenopáusica estrogénica ha demostrado la reducción del riesgo de hiperplasia endometrial, que podría ser un precursor del cáncer endometrial. (Ver sección Precauciones generales)

Es importante la vigilancia clínica de todas las mujeres que toman estrógenos o estrógenos-más-progestágeno combinados. Deberán tomarse medidas adecuadas de diagnóstico, para descartar malignidad en todos los casos de sangrado uterino anormal persistente o recurrente no diagnosticado.

### *Cáncer de mama*

Los estudios que incluyen el uso de estrógenos por mujeres posmenopáusicas han reportado resultados inconsistentes en el riesgo de cáncer de mama. El estudio clínico aleatorizado más importante proporcionando información acerca de este asunto es la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI) (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia). En el sub-estudio del WHI de estrógenos solos, después de un promedio de 7.1 años de seguimiento, los EC (0.625 mg diariamente) no estuvieron asociados con un riesgo incrementado de cáncer de mama invasivo.

Algunos estudios observacionales han reportado un incremento en el riesgo de cáncer de mama para la terapia con estrógenos solos después de varios años de uso. El riesgo incrementa con la duración del uso, y parece retornar al nivel basal dentro de aproximadamente cinco años después de detener el tratamiento (solamente los estudios observacionales cuentan con datos sustanciales acerca del riesgo después de la suspensión).

Se ha reportado que el uso de estrógenos resulta en un aumento de mastografías anormales, requiriendo de una evaluación posterior.

#### **Cáncer de ovario**

En algunos estudios epidemiológicos, el uso de terapia de estrógenos se ha asociado con un riesgo incrementado de cáncer de ovario después de muchos años de uso. Otros estudios epidemiológicos no han mostrado una asociación significativa.

#### **D. Demencia**

En un subestudio del Estudio Memoria de la Iniciativa de Salud en Mujeres (WHIMS), un estudio adicional del WHI llevado a cabo en mujeres de 65-79 de edad, se reportó un incremento de riesgo (HR) de desarrollar una probable demencia en el grupo de estrógenos conjugados solos cuando se comparó con el grupo placebo de 1.49 [HR 1.49 (95% IC 0.83-2.66)] (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Se desconoce si estos hallazgos aplican a mujeres jóvenes posmenopáusicas.

#### **E. Colecistopatía**

Se ha reportado un incremento de 2 a 4 veces en el riesgo de colecistopatía que requiere cirugía en mujeres bajo TE.

#### **F. Hipercalcemia**

La administración de estrógenos pueden provocar una hipercalcemia severa en pacientes con cáncer de seno y metástasis en huesos. Si esto ocurre, el medicamento debe suspenderse y deben tomarse medidas apropiadas para reducir los niveles de calcio en suero.

#### **G. Terapia paliativa en hombres**

Dosis altas de estrógenos (5mg de estrógenos conjugados por día), comparados con aquellos utilizados para tratar el cáncer de próstata y mama, han mostrado en un extenso estudio clínico prospectivo en hombres incrementar los riesgos de infarto de miocardio no mortal, embolia pulmonar, y tromboflebitis.

#### **H. Inmune**

Angioedema

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

## **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

Embarazo

Los estrógenos no deben utilizarse durante el embarazo (Ver sección **Contraindicaciones**).

**Si el embarazo ocurre durante la medicación con Premarin<sup>®</sup>, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.**

### **Lactancia**

**Premarin<sup>®</sup> no deberá usarse durante la lactancia.**

La administración de estrógenos en madres amamantando ha mostrado que disminuye la cantidad y calidad de la leche materna. Se han identificado cantidades detectables de estrógenos en la leche de madres que reciben el medicamento. Deberá tenerse precaución cuando se administren estrógenos a madres amamantando.

## **8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Las reacciones adversas se enuncian en la Tabla en categorías de frecuencia CIOMS:

Muy comunes:	≥ 10%
Comunes:	≥ 1% y < 10%
No comunes:	≥ 0.1% y < 1%
Raras:	≥ 0.01% < 0.1%
Muy raras:	< 0.01%

Puede existir la absorción sistémica con el uso de la crema vaginal de EC. Se deberán tomar en consideración las reacciones adversas asociadas con el tratamiento oral con EC.

En un estudio de 12 semanas, controlado-placebo, aleatorizado, doble ciego de crema vaginal de estrógenos conjugados (EC), un total de 423 mujeres posmenopáusicas recibieron por lo menos una dosis de la medicación en estudio y fueron incluidas en todos los análisis de seguridad: 143 mujeres en el grupo de tratamiento EC crema vaginal-21/7 (0.5 g de EC crema vaginal diariamente durante 21 días, y después 7 días sin tratamiento), 72 mujeres en el grupo de tratamiento correspondiente con placebo; 140 mujeres en el grupo de tratamiento con EC crema vaginal-2x/semana (0.5 g EC crema vaginal dos veces por semana), 68 mujeres en el grupo correspondiente de tratamiento con placebo. Se continuó con una extensión del estudio por 40 semanas (abierto), en la cual un total de 394 mujeres recibieron tratamiento con EC crema vaginal, incluyendo aquellas aleatorizadas inicialmente como placebo. En este estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas entre EC crema vaginal y placebo.

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con la crema vaginal de estrógenos conjugados de origen equino o son efectos indeseables asociados con estrógenos. No es posible calcular las frecuencias de estos eventos basados en los datos de ventas a pacientes expuestos porque la dosis de la crema con estrógenos conjugados de origen equino varía de paciente a paciente y el producto está disponible alrededor del mundo en varias presentaciones.

<b>Clase por sistema de órgano</b>	<b>Reacción adversa</b>
------------------------------------	-------------------------

Sistema reproductor y trastornos de mama

**Sangrado súbito/dismenorrea/manchado, dismenorrea/dolor pélvico  
Mastalgia, sensibilidad mamaria a la palpación, agrandamiento  
mamario, secreción.  
Reacciones de malestar en el sitio de aplicación incluyendo quemazón,  
irritación, prurito genital; secreción vaginal; leucorrea; ginecomastia  
en hombres  
Aumento en el tamaño de los leiomiomas uterinos  
Hiperplasia del endometrio**

Trastornos gastrointestinales

**Náusea; vómito; distensión y dolor abdominal  
Pancreatitis; colitis isquémica**

Trastornos del sistema nervioso

**Mareo; cefalea; migraña; nerviosismo  
Accidente vascular cerebral/apoplejía; exacerbación de la corea.**

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos

**Artralgias; calambres en piernas**

Trastornos psiquiátricos

**Cambios en la libido; alteraciones en el estado de ánimo; irritabilidad;  
depresión; demencia.**

Trastornos vasculares

**Embolia pulmonar; trombosis venosa**

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

**Edema**

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo

**Alopecia  
Cloasma/melasma; hirsutismo; prurito; exantema cutáneo  
Eritema multiforme; eritema nodoso**

Trastornos hepato-biliares

**Colecistopatía  
Ictericia colestásica**

Infecciones e infestaciones

**Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal  
Síndrome parecido a la-cistitis**

Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)

**Cáncer de mama, cáncer de ovario, cambios mamarios fibroquísticos  
Cáncer de endometrio; aumento de tamaño de hemangiomas  
hepáticos; potenciación del crecimiento de meningioma benigno**

Trastornos del sistema inmune

**Urticaria, angioedema; hipersensibilidad; reacciones  
anafilácticas/anafilactoides**

Trastornos de metabolismo y nutrición

**Intolerancia a la glucosa, hipocalcemia (en pacientes con una  
enfermedad que pueda predisponer a hipocalcemia)**

Trastornos oculares

**Intolerancia a los lentes de contacto  
Trombosis vascular de la retina**

Trastornos cardiacos

**Infarto al miocardio**

Investigaciones

**Cambios en el peso (aumento o disminución)  
Aumento en los triglicéridos  
Elevación de la presión arterial**

Endocrino

## Pubertad precoz

### 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENÉRO

Datos de un estudio de interacciones medicamentosas que incluyeron estrógenos conjugados naturales de origen equino y acetato de medroxiprogesterona, indican que la disposición farmacocinética de ambos fármacos no se altera cuando éstos se administran conjuntamente. No se han realizado otros estudios clínicos de interacciones medicamentosas con estrógenos conjugados.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P4503A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores del CYP3A4 podrían afectar el metabolismo de los estrógenos. Los inductores del CYP3A4, tales como las preparaciones con hoja de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona podrían reducir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos, posiblemente resultando en una disminución de los efectos terapéuticos y/o cambios en el perfil de sangrado uterino. Los inhibidores de la CYP3A4, tales como cimetidina, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y jugo de toronja, podrían incrementar las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y podrían resultar en eventos adversos.

### 10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Ver sección Precauciones generales

### 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Los beneficios y riesgos de la terapia con estrógenos (TE) siempre deben evaluarse cuidadosamente, teniendo en cuenta la aparición de riesgos como terapia continua (Ver sección Precauciones generales). Los estrógenos con o sin progestina deben prescribirse con la dosis efectiva más baja y por el menor tiempo de acuerdo con los objetivos y riesgos del tratamiento para cada mujer.

**Tratamiento de síntomas vasomotores moderados a graves y/o atrofia vulvar y vaginal asociada con la menopausia.**

Si un estrógeno es prescrito a una mujer posmenopáusica con útero, puede ser adecuada la adición de una progestina (Ver Precauciones generales neoplasias malignas). En algunos casos, las mujeres hysterectomizadas con una historia de endometriosis podrían necesitar una progestina (Ver Precauciones generales, exacerbación de otras condiciones).

En un estudio de 52 semanas con crema vaginal conteniendo estrógenos conjugados solos (en ausencia de cualquier progestina), no hubo evidencia de hiperplasia endometrial o carcinoma endometrial al administrar 0.5 g dos veces a la semana o 3 semanas continuas y una de descanso

Considere productos vaginales tópicos cuando se trata solo la atrofia vulvar y vaginal.

Prevención/Manejo de osteoporosis posmenopáusica

- Cuando se recete solamente para prevenir osteoporosis posmenopáusica, se deberá considerar la terapia solamente para las mujeres con riesgo significativo de osteoporosis y deberían considerarse con atención los medicamentos sin estrógenos.

Tratamiento de hipogonadismo femenino

- Administrar cíclicamente (ej. por tres semanas y luego una semana libre)

Tratamiento de castración femenina o insuficiencia ovárica primaria

- Administrar cíclicamente (ej. por tres semanas y luego una semana libre)

Tratamiento del cáncer de mama\ (de manera paliativa solamente)

- 10 mg tres veces al día, por un periodo de por lo menos tres meses

Tratamiento de carcinoma de próstata avanzado dependiente de andrógenos (de manera paliativa solamente)

- 1.25 mg a 2.5 mg tres veces al día

## 12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Los síntomas de sobredosificación de productos que contienen estrógenos en adultos y niños pueden incluir náusea, vómito, tensión mamaria, mareo, dolor abdominal, somnolencia/fatiga; puede ocurrir en las mujeres sangrado por deprivación. No existe ningún antídoto específico, y de ser necesario el tratamiento adicional debe ser sintomático.

## 13. PRESENTACIONES

**PREMARIN® crema vaginal** de 0.625 mg por gramo: caja con tubo con 43 g, con aplicador.

## 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños.  
Su venta requiere receta médica.  
No se emplee si hay sospecha de embarazo.

Notifique las reacciones adversas sospechadas a la dirección de correo electrónico:  
[farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com)  
o a la línea de Pfizer 01800 401 2002.

## 15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

**Pfizer, S.A. de C.V.**  
Km. 63 Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca, México

## 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

**Registro Numero SSA: 44321 SSA IV.**  
®Marca Registrada

**Clave de IPP:** 143300415J0141  
**Fecha de aprobación:** 3 de Agosto del 2015

<i>Para Control de Pfizer México</i>	
<b>Autor:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	30Jun14
<b>Aprobador y revisor médico:</b>	Guillermo Carpio
<b>Fecha de aprobación:</b>	01Jul14
<b>Referencia:</b>	CDS 28 (30May14)
<b>Descripción del cambio:</b>	Breve descripción del cambio en comparación con la última versión del LPD Farmacocinética y Farmacodinamia, Contraindicaciones, Precauciones Generales, Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio, Dosis y vía de administración.