

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR – AMPLIA
IPP-A
PREMELLE[®], Grageas**

Texto final de la IPP

1. NOMBRE COMERCIAL

PREMELLE[®]

2. NOMBRE GENÉRICO

ESTRÓGENOS CONJUGADOS DE ORIGEN EQUINO (EC) Y ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA (AMP).

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Grageas

Formulación:

PREMELLE[®] CONTÍNUO:

Cada gragea de color rosa de PREMELLE[®] Continuo contiene:

Estrógenos conjugados de origen equino	0.625 mg
Medroxiprogesterona	2.5 mg
Excipientes cbp	1 gragea

PREMELLE[®] SECUENCIAL:

Cada gragea de color azul de PREMELLE[®] Secuencial contiene:

Estrógenos conjugados de origen equino	0.625 mg
Medroxiprogesterona	5.0 mg
Excipientes cbp	1 gragea

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de síntomas vasomotores moderados a intensos debidos a la menopausia.

Tratamiento de la atrofia vulvar y vaginal debido a la menopausia. Cuando se prescribe únicamente para el tratamiento de los síntomas de la atrofia vulvar y vaginal, se deben considerar productos vaginales tópicos.

Prevención y manejo de la osteoporosis posmenopáusica. Prevención y manejo de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres con riesgo de futuras fracturas

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:

FARMACOCINÉTICA

ABSORCIÓN:

Los estrógenos conjugados (EC) son solubles en agua y se absorben bien desde el tracto gastrointestinal posterior a su liberación de la gragea. La gragea de EC libera los estrógenos conjugados lentamente durante varias horas. Las concentraciones máximas en plasma se

logran aproximadamente 6-10 horas después de la administración de la gragea de EC. Los estrógenos son eliminados generalmente de una manera casi paralela, con vidas medias que varían de 10-20 horas cuando se corrigen para las concentraciones endógenas, conforme se necesite.

Efecto de los alimentos: Se realizaron estudios de una sola dosis en mujeres posmenopáusicas sanas para investigar cualquier interacción potencial con el fármaco cuando EC/Acetato de Medroxiprogesterona (AMP) es administrado con un desayuno con alto contenido de grasa. La administración con el alimento disminuyó la C_{max} de la estrona total entre 18 a 34 por ciento e incrementó la C_{max} de la equilina total en un 38 por ciento, en comparación con el estado en ayuno, sin otro efecto en la velocidad o grado de absorción de otros estrógenos conjugados y no conjugados. La administración con el alimento, duplica aproximadamente la C_{max} del AMP e incrementa el Área Bajo la Curva (ABC) del AMP aproximadamente un 20 a 30 por ciento.

Proporcionalidad de la dosis: Los valores de la C_{max} y el ABC para el AMP, observados en dos estudios farmacocinéticos separados realizados con dos tabletas de EC/AMP (0.625 mg/2.5 mg) o dos de EC/AMP 0.625 mg/5 mg, exhibieron una proporcionalidad de la dosis no lineal; al duplicar la dosis de AMP de 2 x 2.5 mg a 2 x 5 mg se incrementó la C_{max} media y el ABC 3.2 y 2.8 veces, respectivamente.

La proporcionalidad de la dosis de los estrógenos y el acetato de medroxiprogesterona se valoró combinando los datos farmacocinéticos a través de otros dos estudios, totalizando 61 mujeres posmenopáusicas sanas. Se administraron dosis únicas de estrógenos conjugados de 2 x 0.3 mg, 2 x 0.45 mg ó 2 x 0.625 mg ya sea solos o en combinación con dosis de acetato de medroxiprogesterona de 2 x 1.5 mg ó 2 x 2.5 mg. La mayoría de los componentes del estrógeno demostraron una proporcionalidad de la dosis; sin embargo, varios componentes del estrógeno no demostraron esta proporcionalidad. Los parámetros farmacocinéticos del acetato de medroxiprogesterona se incrementaron de manera proporcional a la dosis.

DISTRIBUCIÓN:

La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos están distribuidos ampliamente en el cuerpo y se encuentran generalmente en una concentración más alta en los órganos blanco de la hormona sexual. Los estrógenos circulan en la sangre unidos en gran medida a la globulina fijadora de la hormona sexual (GFHS) y la albúmina. El AMP está unido aproximadamente un 90 por ciento a las proteínas del plasma, pero no se une a la GFHS.

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 de manera reversible a estrona y ambos pueden convertirse a estriol, que es el metabolito urinario principal. Los estrógenos también entran a la recirculación enterohepática a través de la conjugación con sulfato y glucurónido en el hígado, secreción biliar de los conjugados en el intestino e hidrólisis en el intestino, seguido por reabsorción. En las mujeres posmenopáusicas, una proporción significativa de los estrógenos circulantes existen como conjugados de sulfato, especialmente sulfato de estrona, que sirven como un reservorio circulante para la formación de estrógenos más activos. El metabolismo y la eliminación del AMP ocurre principalmente en el hígado por medio de la hidroxilación, luego de lo cual es conjugado y eliminado posteriormente en la orina

EXCRECIÓN

El estradiol, la estrona y el estriol son excretados en la orina, junto con los conjugados de glucurónido y sulfato. La mayor parte de los metabolitos del AMP se excretan como conjugados de glucurónido en la orina, a excepción de pequeñas cantidades que son excretadas como sulfatos.

POBLACIONES ESPECIALES

No se realizaron estudios farmacocinéticos en poblaciones especiales, incluyendo pacientes con daño renal o hepático.

FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

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

La fuente primaria de estrógenos en las mujeres en etapa adulta con ciclos normales, es el folículo ovárico que secreta de 70 a 500 µg de estradiol diariamente, dependiendo de la fase del ciclo menstrual. Después de la menopausia, la mayor parte de los estrógenos endógenos, secretados por la corteza adrenal, se producen por la conversión de androstenediona a estrona en los tejidos periféricos. Así en las mujeres posmenopáusicas, la estrona y su forma conjugada, el sulfato de estrona, son los estrógenos circulantes más abundantes.

En aquellos tejidos capaces de responder a los estrógenos, éstos actúan a través de la unión a receptores nucleares. Hasta la fecha se han identificado dos receptores de estrógenos. Éstos varían en proporción de tejido a tejido.

Los estrógenos circulantes modulan la secreción pituitaria de gonadotrofinas, hormona luteinizante (HL) y hormona estimulante de los folículos (HEF) a través de un mecanismo de retroalimentación negativa. Los estrógenos reducen los niveles elevados de estas gonadotrofinas en mujeres posmenopáusicas.

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) administrado parenteralmente, inhibe la producción de las gonadotrofinas, que a su vez, evitan la maduración folicular y la ovulación; sin embargo los datos disponibles indican que esto no ocurre cuando la dosificación oral usualmente recomendada se proporciona como dosis diaria única.

El AMP proporciona su efecto benéfico sobre el endometrio en parte al disminuir los receptores de estradiol nucleares y al suprimir la síntesis de ADN epitelial en el tejido endometrial. Se han observado efectos androgénicos y anabólicos del AMP y aparentemente carece de actividad estrogénica significativa.

EFICACIA CLÍNICA

Efectos sobre los síntomas vasomotores

En el primer año del estudio de Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógeno (HOPE, por sus siglas en inglés), un total de 2,805 mujeres posmenopáusicas (promedio de edad 53.3 ± 4.9 años) fueron asignadas de manera aleatoria a uno de ocho grupos de tratamiento, recibiendo ya sea placebo o estrógenos conjugados, con o sin acetato de medroxiprogesterona. La

eficacia para los síntomas vasomotores se valoró durante las primeras 12 semanas de tratamiento en un subconjunto de mujeres sintomáticas (n = 241), que tenían al menos siete bochornos de moderados a severos diariamente, o al menos 50 bochornos de moderados a severos durante la semana previa a la aleatorización. Con EC/AMP 0.625 mg/2.5 mg, 0.45 mg/1.5 mg, 0.3 mg/1.5 mg, el alivio tanto en la frecuencia y la severidad de los síntomas vasomotores de moderados a severos mostró mejoría estadísticamente, en comparación con el placebo a las semanas 4 y 12. La Tabla 1 muestra el número promedio ajustado de bochornos en los grupos de tratamiento con EC/AMP 0.625 mg/2.5 mg, 0.45 mg/1.5 mg, 0.3 mg/1.5 mg y placebo durante el período inicial de 12 semanas.

TABLA 1. RESUMEN TABULADO DEL NÚMERO DE BOCHORNOS POR DÍA - VALORES MEDIOS Y COMPARACION ENTRE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO CON EC Y EL GRUPO PLACEBO – PACIENTES CON AL MENOS 7 BOCHORNOS MODERADOS A SEVEROS POR DÍA O AL MENOS 50 POR SEMANA EN LA BASAL; ÚLTIMA OBSERVACIÓN LLEVADA A CABO (LOCF)

Tratamiento ^a (No. de pacientes)	-----No. de Bochornos/Día-----			
Período (semana)	Línea basal Media ± DE	Media Observada ± DE	Cambio de la media ± DE	Valores de p vs. Placebo ^b
0.625 mg/2.5 mg (n = 34)				
4	11.98 ± 3.54	3.19 ± 3.74	-8.78 ± 4.72	<0.001
12	11.98 ± 3.54	1.16 ± 2.22	-10.82 ± 4.61	<0.001
0.45 mg/1.5 mg (n = 29)				
4	12.61 ± 4.29	3.64 ± 3.61	-8.98 ± 4.74	<0.001
12	12.61 ± 4.29	1.69 ± 3.36	-10.92 ± 4.63	<0.001
0.3 mg/1.5 mg (n = 33)				
4	11.30 ± 3.13	3.70 ± 3.29	-7.60 ± 4.71	<0.001
12	11.30 ± 3.13	1.31 ± 2.82	-10.00 ± 4.60	<0.001
Placebo (n = 28)				
4	11.69 ± 3.87	7.89 ± 5.28	-3.80 ± 4.71	-
12	11.69 ± 3.87	5.71 ± 5.22	-5.98 ± 4.60	-

^a Identificado mediante la dosificación (mg) de EC/AMP o placebo.

^b No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de 0.625 mg/2.5 mg, 0.45 mg/1.5 mg y 0.3 mg/1.5 mg en cualquier período de tiempo.

Efectos sobre la atrofia vulvar y vaginal

Los resultados en los índices de maduración vaginal en los ciclos 6 y 13 mostraron que las diferencias del placebo fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$) para todos los grupos de tratamiento.

Efectos sobre el endometrio

En un estudio clínico de 1 año de duración en 1,376 mujeres (edad promedio 54 ± 4.6 años) asignadas aleatoriamente a EC/AMP 0.625 mg/2.5 mg ($n = 340$), EC/AMP 0.625 mg/5 mg ($n = 338$), EC/AMP 0.625 mg/5 mg ($n = 351$) o solo EC/AMP 0.625 mg ($n = 347$), los resultados de biopsias, evaluables a los 12 meses ($n = 279, 274, 277$ y 283 , respectivamente) mostraron un menor riesgo de hiperplasia endometrial en los dos grupos de tratamiento con PREMELLE® CONTÍNUO (menos de 1%) y en el grupo de tratamiento con EC/AMP (menos de 1%; 1% cuando se incluyó hiperplasia focal), en comparación con el grupo de EC (8%; 20% cuando se incluyó hiperplasia focal) (ver Tabla 2).

TABLA 2: INCIDENCIA DE HIPERPLASIA DEL ENDOMETRIO DESPUÉS DE UN AÑO DE TRATAMIENTO

	Grupos			
	EC/AMP 0.625 mg/2.5 mg	EC/AMP 0.625 mg/5 mg	EC/AMP 0.625 mg/5 mg	EC 0.625 mg
Número total de pacientes	340	338	351	347
Número de pacientes con biopsias evaluables	279	274	277	283
No. (%) de pacientes con biopsias:				
• Todas las hiperplasias, focales y no focales	2 (<1)*	0 (0)*	3 (1)*	57 (20)
• Excluyendo la hiperplasia focal quística	2(<1)*	0 (0)*	1 (<1)*	25 (8)

* Significativo ($p < 0.001$) en comparación con PREMARIN (0.625 mg) solo.

En el primer año del Estudio de Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógeno (HOPE), 2,001 mujeres (promedio de edad 53.3 ± 4.9 años), de las cuáles 88 por ciento eran caucásicas, se trataron con EC 0.625 mg solo ($n = 348$), PREMARIN 0.45 mg solo ($n = 338$), EC 0.3 mg solo ($n = 326$) o EC/AMP 0.625 mg/2.5 mg ($n = 331$), EC/AMP 0.45 mg/1.5 mg ($n = 331$) o EC/AMP 0.3 mg/1.5 mg ($n = 327$). Los resultados de las biopsias del endometrio evaluables a los 12 meses mostraron un riesgo reducido de hiperplasia del endometrio o cáncer en los grupos de tratamiento con EC/AMP en comparación con los grupos de tratamiento con EC solo, excepto para los grupos de EC/AMP 0.3 mg/1.5 mg y EC 0.3 mg solo, en cada uno de los cuales hubo un solo caso (véase la Tabla 3).

TABLA 3: INCIDENCIA DE LA HIPERPLASIA DEL ENDOMETRIO/CÁNCER^a DESPUÉS DE UN AÑO DE TRATAMIENTO^b

Paciente	Grupos					
	EC/AMP 0.625 mg/ 2.5 mg	EC 0.625 mg	EC/AMP 0.45 mg/ 1.5 mg	EC 0.45 mg	EC/AMP 0.3 mg/1.5 mg	EC 0.3 mg
Número total de pacientes	331	348	331	338	327	326
Número de pacientes con biopsias evaluables	278	249	272	279	271	269
No. (%) de pacientes con biopsias:						
• hiperplasia/cáncer ^a (consenso) ^c	0 (0) ^d	20 (8)	1 (<1) ^{a,d}	9 (3)	1 (<1) ^e	1 (<1) ^a

^a Todos los casos de hiperplasia/cáncer fueron hiperplasia del endometrio, excepto por una paciente en el grupo de EC 0.3 mg, diagnosticada con cáncer de endometrio, con base en la biopsia del endometrio y una paciente en el grupo de EC/AMP 0.45 mg/1.5 mg, diagnosticada con cáncer de endometrio, con base en la biopsia del endometrio.

^b Inicialmente dos (2) patólogos evaluaron cada biopsia de endometrio. Cuando hubo falta de acuerdo sobre la presencia o ausencia de hiperplasia/cáncer entre ellos, un tercer patólogo se adjudicó (consenso).

^c Para que una biopsia de endometrio se cuente como una hiperplasia del endometrio o cáncer por consenso, al menos dos patólogos tienen que concordar con el diagnóstico.

^d Significativo ($p < 0.05$) en comparación con la dosis correspondiente de EC solo.

^e No significativo en comparación con la dosis correspondiente de EC solo.

TABLA 4: INCIDENCIA DE HIPERPLASIA DE ENDOMETRIO/CÁNCER^a DESPUÉS DE DOS AÑOS DE TRATAMIENTO^b

Paciente	Grupos-----					
	EC/AMP 0.625 mg/ 2.5 mg	EC 0.625mg	EC/AMP 0.45 mg/ 1.5 mg	EC 0.45 mg	EC/AMP 0.3 mg/ 1.5 mg	EC/AMP 0.3 mg
Número total de pacientes	75	65	75	74	79	73
Número de pacientes con biopsias evaluables	62	55	69	67	75	63
No. (%) de pacientes con biopsias:						
• hiperplasia/cáncer ^a (consenso) ^c	0 (0) ^d	15 (27)	0 (0) ^d	10 (15)	0 (0) ^d	2 (3)

^a Todos los casos de hiperplasia/cáncer fueron hiperplasia del endometrio en las pacientes que continuaron durante el segundo año en el subestudio de osteoporosis y metabólico del estudio HOPE.

^b Inicialmente dos patólogos evaluaron cada biopsia del endometrio. Cuando hubo una falta de acuerdo sobre la presencia o ausencia de hiperplasia/cáncer entre ellos, un tercer patólogo se adjudicó (consenso).

^c Para que una biopsia de endometrio se cuente como una hiperplasia de endometrio o cáncer por consenso, al menos dos patólogos tienen que concordar con el diagnóstico.

^d Significativo ($p < 0.05$) en comparación con la dosis correspondiente de EC solo.

Efectos en el sangrado uterino o manchado

Los efectos del EC/AMP en el sangrado uterino o manchado, registrados en tarjetas de un diario, se evaluaron en dos ensayos clínicos. Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2.

Figura 1

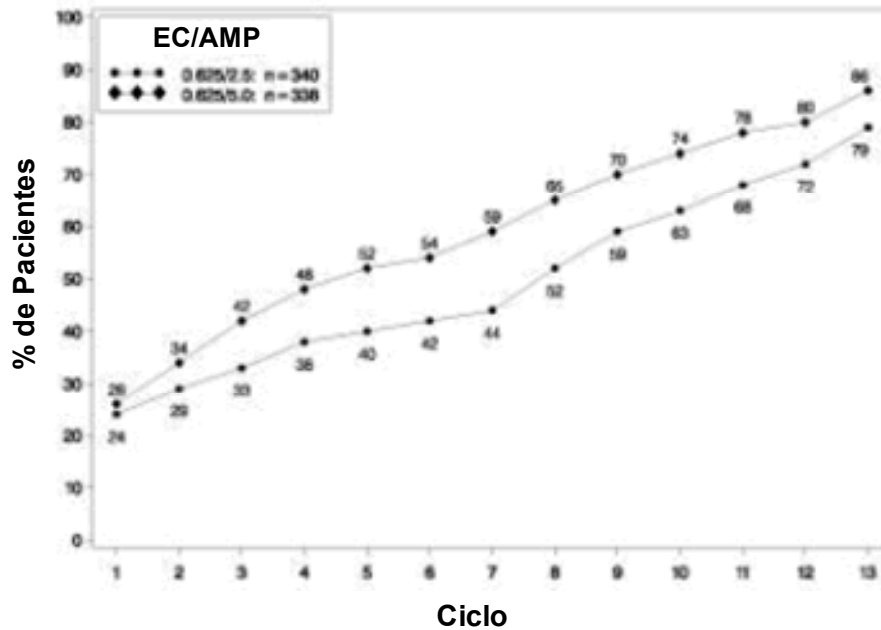


FIGURA 1. PACIENTES CON AMENORREA ACUMULADA EN EL TIEMPO, PORCENTAJE DE MUJERES SIN SANGRADO O MANCHADO EN UN CICLO DADO, HASTA EL CICLO 13, POBLACIÓN CON INTENCIÓN DE TRATAMIENTO, LOCF

Nota: Se muestra el porcentaje de pacientes que eran amenorreicas en un ciclo dado y hasta el ciclo 13. Si faltaban datos, el valor del sangrado del último día reportado se replicó (LOCF).

Figura 2

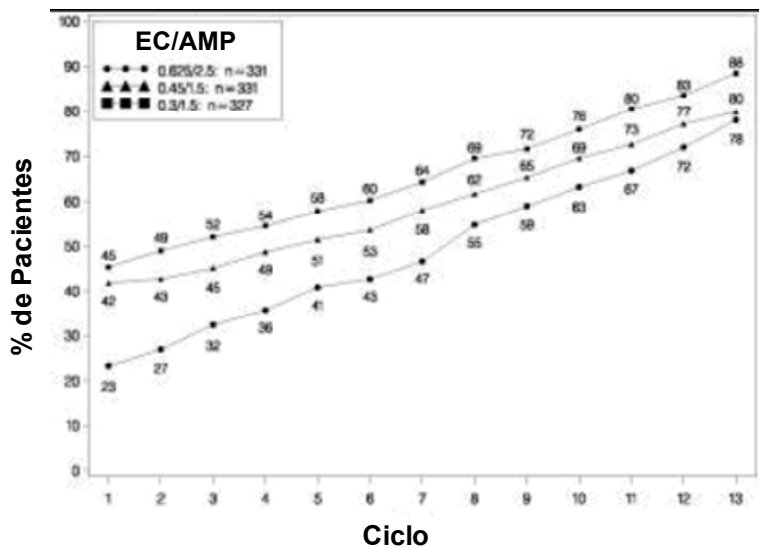


FIGURA 2. PACIENTES CON AMENORREA ACUMULADA EN EL TIEMPO, PORCENTAJE DE MUJERES SIN SANGRADO O MANCHADO EN UN CICLO DADO HASTA EL CICLO 13, POBLACIÓN CON INTENCIÓN DE TRATAMIENTO, LOCF

Nota: Se muestra el porcentaje de pacientes que eran amenorreicas en un ciclo dado y hasta el ciclo 13. Si faltaban datos, el valor del sangrado del último día reportado se replicó (LOCF).

Efectos en la densidad mineral ósea

Estudio de Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógeno (HOPE, por sus siglas en inglés)

El estudio HOPE fue un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo/fármaco activo, multicéntrico, de mujeres posmenopáusicas sanas con un útero intacto. Los sujetos (edad promedio 53.3 ± 4.9 años) tenían de 2.3 ± 0.9 años en promedio desde la menopausia y tomaban una tableta de 600 mg de calcio elemental (Caltrate[®]) diariamente. No se les dio a los sujetos suplementos de Vitamina D. Se trataron con EC/AMP 0.625 mg/2.5 mg, 0.45 mg/1.5 mg, 0.3 mg/1.5 mg, dosis comparables de EC solo o placebo. La prevención de la pérdida ósea se valoró midiendo la densidad mineral ósea (DMO), principalmente en la columna vertebral lumbar anteroposterior (L₂ a L₄). En segundo lugar, las mediciones de la DMO del cuerpo total, el cuello femoral y el trocánter también se analizaron. La osteocalcina en suero, el calcio urinario y el N-telopéptido se utilizaron como marcadores del recambio óseo (DMO) en los ciclos 6, 13, 19 y 26.

Sujetos con intención de tratamiento

Todos los grupos de tratamiento activo mostraron diferencias significativas del placebo en cada uno de los parámetros de valoración de la DMO en los ciclos 6, 13, 19 y 26. Los cambios porcentuales desde la basal hasta la evaluación final se muestran en la Tabla 5.

TABLA 5: CAMBIO EN EL PORCENTAJE DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA: COMPARACIÓN ENTRE EC/AMP Y PLACEBO EN LA POBLACIÓN CON INTENCIÓN DE TRATAMIENTO, LOCF

Región evaluada			Línea basal	Cambio a partir de	
Grupo de tratamiento ^a	No. de sujetos		(g/cm ²) Media ± DE	la basal (%) Media ajustada ± DE	Valor de <i>p</i> vs. placebo
DMO en L ₂ a L ₄					
0.625/2.5	81		1.14 ± 0.16	3.28 ± 0.37	<0.001
0.45/1.5	89		1.16 ± 0.14	2.18 ± 0.35	<0.001
0.3/1.5	90		1.14 ± 0.15	1.71 ± 0.35	<0.001
Placebo	85		1.14 ± 0.14	-2.45 ± 0.36	
DMO corporal total					
0.625/2.5	81		1.14 ± 0.08	0.87 ± 0.17	<0.001
0.45/1.5	89		1.14 ± 0.07	0.59 ± 0.17	<0.001
0.3/1.5	91		1.13 ± 0.08	0.60 ± 0.16	<0.001
Placebo	85		1.13 ± 0.08	-1.50 ± 0.17	
DMO cuello femoral					
0.625/2.5	81		0.89 ± 0.14	1.62 ± 0.46	<0.001
0.45/1.5	89		0.89 ± 0.12	1.48 ± 0.44	<0.001
0.3/1.5	91		0.86 ± 0.11	1.31 ± 0.43	<0.001
Placebo	85		0.88 ± 0.14	-1.72 ± 0.45	
DMO del trocánter femoral					
0.625/2.5	81		0.77 ± 0.14	3.35 ± 0.59	0.002
0.45/1.5	89		0.76 ± 0.12	2.84 ± 0.57	0.011
0.3/1.5	91		0.76 ± 0.12	3.93 ± 0.56	<0.001
Placebo	85		0.75 ± 0.12	0.81 ± 0.58	

^a Identificado por la dosificación (mg/mg) de Premarin/AMP o el placebo.

La Figura 3 muestra el porcentaje acumulado de sujetos con cambios a partir de la basal en la DMO de la columna vertebral igual a o mayor que el valor mostrado en el eje x.

Figura 3

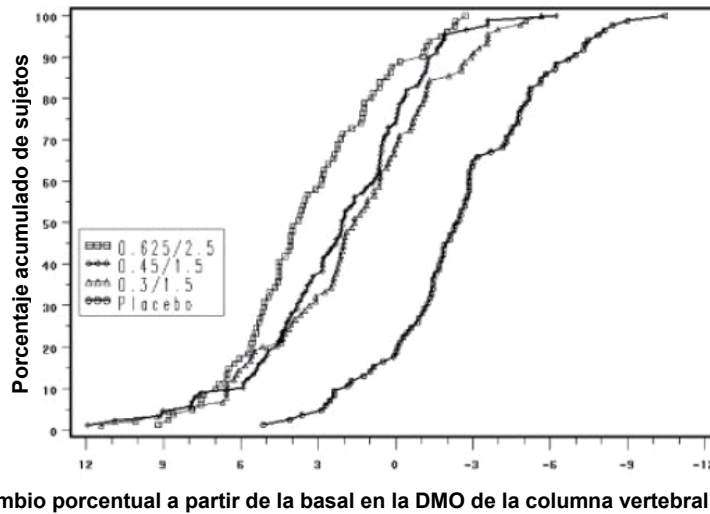


Figura 3. POR CIENTO ACUMULADO DE SUJETOS CON CAMBIOS A PARTIR DE LA BASAL EN LA DMO DE LA COLUMNA VERTEBRAL DE UNA MAGNITUD DADA O MAYOR EN LOS GRUPOS DE EC/AMP Y PLACEBO

Los cambios porcentuales medios a partir de la línea basal en la DMO de L₂ a L₄ de mujeres que terminaron el estudio de densidad ósea se muestran con barras del error estándar por grupo de tratamiento en la Figura 4. Se encontraron diferencias significativas entre cada uno de los grupos de dosificación de EC/AMP y placebo en los ciclos 6, 13, 19 y 26.

Figura 4

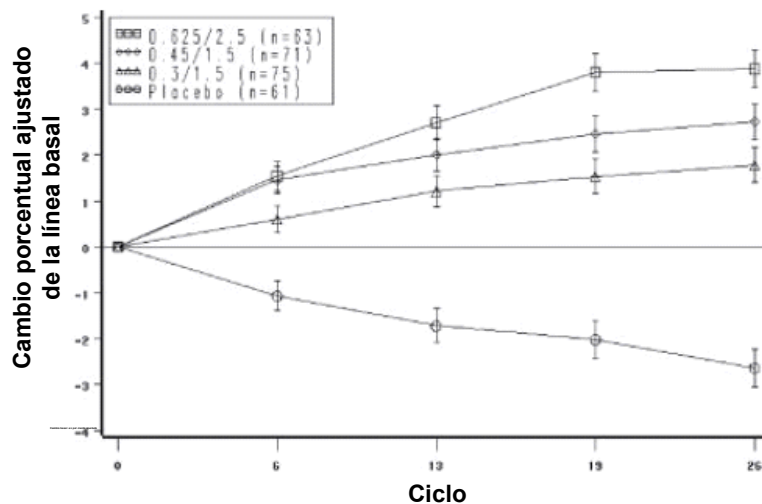


Figura 4. CAMBIO PORCENTUAL MEDIO AJUSTADO (Error Estándar; EE) DE LA LÍNEA BASAL EN CADA CICLO EN LA DMO DE LA COLUMNA VERTEBRAL: SUJETOS QUE TERMINARON EN LOS GRUPOS DE EC/AMP Y EL PLACEBO.

Los marcadores de recambio óseo, la osteocalcina sérica y el N-telopéptido urinario, disminuyeron de manera significativa ($p < 0.001$) en todos los grupos de tratamiento activo

en los ciclos 6, 13, 19 y 26 comparados con el grupo placebo. Se observaron disminuciones medias mayores de la línea basal con los grupos activos, que con el grupo placebo. Se observaron diferencias significativas del placebo menos frecuentemente en el calcio urinario; sólo con EC/AMP 0.625 mg/2.5 mg y 0.45 mg/1.5 mg hubo disminuciones medias significativamente mayores que con el placebo en 3 o más de los 4 puntos de medición.

Estudios de la Iniciativa de la Salud de las Mujeres (WHI, por sus siglas en inglés)

La Iniciativa de Salud en Mujeres (WHI) reclutó aproximadamente 27,000 mujeres posmenopáusicas predominantemente sanas en dos subestudios para valorar los riesgos y beneficios de los estrógenos conjugados equinos (EC) [0.625 mg diariamente] solos o en combinación con acetato de medroxiprogesterona (AMP) [0.625 mg/2.5 mg diariamente] comparados con placebo en la prevención de ciertas enfermedades crónicas. El objetivo final de valoración fue la incidencia de enfermedad coronaria cardiaca (ECC), definida como infarto del miocardio (IM) no-mortal, IM silencioso y muerte coronaria, siendo el cáncer mamario invasivo el resultado adverso primario. Un "índice global" incluyó la aparición más temprana de ECC, cáncer de mama invasivo, apoplejía, embolia pulmonar (EP), cáncer de endometrio (sólo en el subestudio de EC más AMP), cáncer colorectal, fractura de cadera, o muerte debida a otras causas. El estudio no evaluó los efectos de EC más AMP o EC solo sobre los síntomas menopáusicos.

El subestudio WHI de estrógenos más progestina se suspendió prematuramente. Según la regla predefinida de suspensión, después de un promedio de seguimiento de 5.6 años de tratamiento, el riesgo incrementado de cáncer de mama y eventos cardiovasculares, en ese momento, excedieron los beneficios especificados incluidos en el "índice global". El riesgo en exceso absoluto de eventos incluidos en el "índice global" fue de 19 por 10,000 mujeres-años.

Para aquellos resultados incluidos en el "índice global" de la WHI que alcanzaron significancia estadística después de 5.6 años de seguimiento, los riesgos en exceso absoluto por 10,000 mujeres-año en el grupo tratado con EC más AMP fue de 8 apoplejías más, 10 EP más, y 8 cánceres de mama invasivos más, mientras que la reducción del riesgo absoluto por 10,000 mujeres-años fue de 6 cánceres colorectales menos y 5 fracturas de cadera menos.

Los resultados del subestudio de estrógenos más progestina de WHI que incluyó a 16,608 mujeres (edad promedio de 63 años; rango de 50 a 79; 83.9% Blancas, 6.8% de raza negra, 5.4% hispanas, 3.9% Otras) se presentan en la Tabla 6. Estos resultados reflejan los datos adjudicados centralmente después de un seguimiento promedio de 5.6 años.

TABLA 6

RIESGO RELATIVO Y ABSOLUTO REPORTADO PARA EL SUBESTUDIO DE ESTRÓGENO MÁS PROGESTINA DE WHI EN UN PROMEDIO DE 5.6 AÑOS^{a,b}

Evento	Riesgo relativo EC/AMP vs. Placebo (nCI del 95% ^b)	EC/AMP	Placebo
		n = 8,506	n = 8,102
		Riesgo absoluto por 10,000 mujeres-años	
Eventos ECC	1.23 (0.99 – 1.53)	41	34
IM no fatal ^c	1.28 (1.00 – 1.63)	31	25
Muerte por ECC	1.10 (0.70 – 1.75)	8	8
Todos los accidentes cerebro-vasculares	1.31 (1.03 – 1.68)	33	25
Apoplejía isquémica	1.44 (1.09 – 1.90)	26	18
Trombosis venosa profunda ^d	1.95 (1.43 – 2.67)	26	13
Embolia pulmonar (EP)	2.13 (1.45 – 3.11)	18	8
Cáncer de mama invasivo ^e	1.24 (1.01 – 1.54)	41	33

Cáncer colorectal	0.61 (0.42 – 0.87)	10	16
Cáncer de endometrio ^d	0.81 (0.48 – 1.36)	6	7
Cáncer cervical ^d	1.44 (0.47 – 4.42)	2	1
Fractura de cadera ^c	0.67 (0.47 – 0.96)	11	16
Fracturas vertebrales ^d	0.65 (0.46 – 0.92)	11	17
Fracturas del antebrazo/muñeca ^d	0.71 (0.59 – 0.85)	44	62
Total de fracturas ^d	0.76 (0.69 – 0.83)	152	199
Mortalidad general ^f	1.00 (0.83 – 1.19)	52	52
Índice global ^g	1.13 (1.02 – 1.25)	184	165

^a Adaptación de numerosas publicaciones WHI. Las publicaciones WHI pueden verse en www.nhlbi.nih.gov/whi.

^b Los resultados están basados en datos adjudicados centralmente.

^c Intervalos de confianza nominales no ajustados para observaciones y comparaciones múltiples.

^d No incluido en el "índice global".

^e Incluye cáncer de mama metastásico y no metastásico, con excepción del cáncer de mama *in situ*.

^f Todas las muertes, excepto para cáncer de mama y colorectal, ECC definitiva/probable, EP o enfermedad cerebrovascular.

^g Un subconjunto de los eventos se combinó en un "índice global" definido como la aparición más temprana de todas las ECC, cáncer de mama invasivo, apoplejía, embolia pulmonar, cáncer colorectal, fractura de cadera o muerte debida a otras causas.

El tiempo de inicio de la terapia con estrógenos con relación al inicio de la menopausia puede afectar el perfil global de riesgo-beneficio. El subestudio de estrógeno más progestina del WHI, estratificado por edad, mostró en las mujeres de 50-59 años de edad una tendencia no significativa hacia un riesgo reducido para la mortalidad general [*Razón de Riesgo (RR) 0.69 (IC al 95 por ciento, 0.44-1.07)*].

TABLA 7

RESULTADOS DEL SUBESTUDIO DE TERAPIA HORMONAL (TH) (EC + AMP) DE LA INICIATIVA DE LA SALUD DE LAS MUJERES, ESTRATIFICADOS POR EDAD EN LA BASAL

Criterio valoración	Edad					
	de 50 – 59 años		60 – 69 años		70 – 79 años	
	TH (N=2839)	Placebo (N=2683)	TH (N=3853)	Placebo (N=3657)	TH (N=1814)	Placebo (N=1762)
ECC^a						
Número de casos	38	27	78	72	79	54
Riesgo absoluto (N) ^b	22	17	36	36	82	58
Razón de riesgo (IC al 95%)	1.29 (0.79-2.12)		1.03 (0.74-1.43)		1.48 (1.04-2.11)	
Cáncer de mama invasivo						
Número de casos	52	40	94	72	53	38
Riesgo absoluto (N) ^b	31	26	44	36	54	41
Razón de riesgo (IC al 95%)	1.20 (0.80-1.82)		1.22 (0.90-1.66)		1.34 (0.88-2.04)	
Tromboembolismo venoso (TEV)						
Número de casos	32	13	76	38	60	25
Riesgo absoluto (N) ^b	19	8	35	19	62	27
Razón de riesgo ^c	2.27 (1.19-4.33)		4.28 (2.38-7.72)		7.46 (4.32-14.38)	

(IC al 95%)						
Apoplejía						
Número de casos	26	16	72	48	61	48
Riesgo absoluto (N) ^b	15	10	34	24	63	52
Razón de riesgo	1.41 (0.75-2.65)		1.37 (0.95-1.97)		1.21 (0.82-1.78)	
(IC al 95%)						
Cáncer colorectal						
Número de casos	7	8	22	38	14	26
Riesgo absoluto (N) ^b	4	5	10	19	14	28
Razón de riesgo ^{dx}	0.79		0.54		0.51	
(IC al 95%)						
Fractura de cadera						
Número de casos	1	5	19	23	32	45
Riesgo absoluto (N) ^b	1	3	9	11	33	48
Razón de riesgo	0.17 (0.02-1.43)		0.76 (0.41-1.39)		0.69 (0.44-1.08)	
(IC al 95%)						
Mortalidad global						
Número de casos	35	47	111	94	103	95
Riesgo absoluto (N) ^b	21	30	51	47	106	101
Razón de riesgo	0.69 (0.44-1.07)		1.09 (0.83-1.44)		1.06 (0.80-1.41)	
(IC al 95%)						

^a ECC definido como infarto al miocardio o muerte coronaria

^b Riesgo absoluto por 10,000 personas-años

^c Razón de riesgo de TEV en comparación con mujeres de 50-59 años que tomaban placebo

^d Intervalos de confianza no reportados

Estudio de la Memoria de la Iniciativa de la Salud de las Mujeres

El Estudio de la Memoria de la Iniciativa de la Salud de las Mujeres (WHIMS) de estrógeno más progestina, un estudio complementario de la WHI, reclutó 4,532 mujeres posmenopáusicas predominantemente sanas de 65 años de edad y mayores (47 por ciento tenían entre 65 a 69 años de edad; 35 por ciento tenían entre 70 a 74 años de edad; y 18 por ciento tenían más 75 años de edad y mayores) para evaluar los efectos de la administración diaria de EC (0.625 mg) más AMP (2.5 mg) en la incidencia de la demencia probable (resultado primario) en comparación con el placebo.

Después de un periodo de seguimiento de cuatro (4) años, un riesgo relativo de demencia probable para los EC (0.625 mg) más AMP (2.5 mg) versus el placebo, fue de 2.05 (IC del 95 por ciento 1.21-3.48). El riesgo absoluto de demencia probable para EC (0.625 mg) más AMP (2.5 mg) versus placebo fue de 45 versus 22 casos por 10,000 mujeres-años. La demencia probable como se define en este estudio incluyó enfermedad de Alzheimer (EA), demencia vascular (DVa) y tipos mixtos (que tienen características tanto de EA como de DVa). La clasificación más común de demencia probable en el tratamiento y el grupo placebo fue la EA. Puesto que el subestudio se realizó en mujeres de 65 a 79 años de edad, se desconoce si estos hallazgos aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes (Ver sección D. Demencia y sección PRECAUCIONES GENERALES - Uso Geriátrico).

6. CONTRAINDICACIONES

- Sospecha o diagnóstico de embarazo (Ver sección RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).
- Sangrado uterino anormal, no diagnosticado.

- Cáncer de mama conocido, sospechado o con antecedente previo.
- Sospecha o diagnóstico de neoplasia dependiente de estrógenos (p.ej., cáncer de endometrio, hiperplasia de endometrio)
- Presencia activa o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial (p.ej., apoplejía, infarto de miocardio) o tromboembolismo venoso (tales como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia activa o crónica de disfunción o enfermedad hepática.
- Diagnóstico de trastornos trombofílicos (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S, o antitrombina).
- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de este medicamento.

7. PRECAUCIONES GENERALES

7.1 Retención de líquidos

Debido a que los estrógenos exógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, en pacientes con padecimientos que pueden verse influenciados por este factor, tales disfunción cardíaca o renal, se deben observar minuciosamente cuando se prescriben estrógenos.

7.2 Hipertrigliceridemia

En el Estudio de Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógeno (HOPE), el incremento promedio de la basal en los triglicéridos en suero después de un año de tratamiento con los EC 0.625 mg, 0.45 mg y 0.3 mg en comparación con el placebo fueron aumentos de 34.3, 30.2, 25.1 y 10.8 por ciento con respecto de la basal, respectivamente.

En el Estudio de la Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógeno (HOPE), el incremento promedio de la basal en los triglicéridos en suero después de un año de tratamiento con EC/AMP 0.625/2.5 mg, 0.45/1.5 mg y 0.3/1.5 mg en comparación con el placebo fueron incrementando de 32.8, 24.8, 24.1 y 10.8 con respecto de la basal, respectivamente.

Deberán tomarse precauciones en pacientes con hipertrigliceridemia pre-existente, debido a que se han reportado casos aislados de grandes incrementos en los triglicéridos plasmáticos que se manifestaron como pancreatitis durante el tratamiento con estrógenos en esta población.

7.3 Daño en la función hepática y antecedentes de ictericia colestática

En las pacientes con antecedentes de ictericia colestática asociada con el uso previo de estrógenos o embarazo, deberá tenerse precaución, y en caso de recurrencia, deberá suspenderse el medicamento. Los estrógenos se metabolizan pobremente en pacientes con disfunción hepática.

7.4 Hipertensión

En un pequeño número de reportes de casos, los incrementos sustanciales en la presión arterial durante la terapia de reemplazo con estrógenos (TRE) han sido atribuidos a una reacción idiosincrática a los estrógenos. En un gran estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo, no se observó un efecto generalizado de la TRE sobre la presión sanguínea.

7.5 Exacerbación de otros padecimientos

La terapia de reemplazo hormonal puede causar una exacerbación del asma, epilepsia, migraña con o sin aura, porfiria, otosclerosis, 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 con estrógenos (TE). Se han reportado unos cuantos casos de transformación maligna de los implantes endometriales residuales en mujeres tratadas posthisterectomía con terapia con estrógenos solos. Para las mujeres que se sabe tienen endometriosis residual posthisterectomía, deberá considerarse agregar una progestina.

7.6 Hipocalcemia

La terapia con estrógenos debe utilizarse con precaución en mujeres con enfermedad que puede predisponer a hipocalcemia severa.

7.7 Hipotiroidismo

La administración de estrógenos conduce a un incremento en los niveles de la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG, por sus siglas en inglés). Las mujeres que dependen de la terapia de reemplazo de hormona tiroidea, y que también están recibiendo estrógenos, puede requerir de un incremento en la dosis de su terapia de reemplazo de la hormona tiroidea. Estas mujeres deben tener su función tiroidea monitoreada, con el fin de mantener los niveles de hormona tiroidea en un intervalo aceptable (ver Sección ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO).

7.8 Monitoreo de laboratorio

La administración de estrógenos debe guiarse generalmente por la respuesta clínica, en lugar de los niveles hormonales (p.ej., estradiol, FSH).

7.9 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricas. El tratamiento con estrógenos de niñas prepúberes también induce el desarrollo prematuro de mamas y cornificación vaginal, y puede inducir sangrado vaginal.

Dado que dosis grandes y repetidas de estrógenos administrados durante un período de tiempo prolongado han mostrado acelerar el cierre epifisiario, la terapia hormonal no debe iniciarse antes de que éste haya ocurrido a fin de no comprometer el crecimiento final.

7.10 Uso geriátrico

No ha habido un número suficiente de mujeres geriátricas involucradas en los estudios clínicos que utilizan PREMELLE® para determinar si aquéllas con más de 65 años de edad difieren de los sujetos más jóvenes en su respuesta a PREMELLE®.

El estudio de la Iniciativa de la Salud de las Mujeres

En el subestudio de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI) con estrógeno más progestina (estrógenos conjugados 0.625 mg más acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg diariamente)

versus placebo, hubo un riesgo relativo mayor de apoplejía no fatal y de cáncer de mama invasivo en mujeres con más de 65 años de edad (Ver Sección FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA).

En el subestudio del WHI con estrógenos solos (EC diariamente [0.625 mg]) versus el placebo), hubo un riesgo relativo mayor de apoplejía en las mujeres con más de 65 años de edad (Ver Sección FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA).

El Estudio de la Memoria de la Iniciativa de la Salud de las Mujeres

En el Estudio de la Memoria de la Iniciativa de la Salud de las Mujeres (WHIMS) de mujeres posmenopáusicas de 65 a 79 años de edad, hubo un riesgo incrementado de desarrollar demencia probable en las mujeres que reciben estrógeno más progestina cuando se compara con el placebo. Se desconoce si este hallazgo se aplica a mujeres posmenopáusicas más jóvenes (Ver Sección FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA).

ADVERTENCIAS ESPECIALES

A. Generalidades

Terapia combinada de estrógeno y progestina: Existen riesgos adicionales y/o aumentados que pueden estar asociados con el uso de la terapia combinada de estrógeno más progestágenos comparado con el uso de regímenes utilizados de estrógenos solos. Esto incluye un aumento en el riesgo de infarto al miocardio, embolia pulmonar, cáncer invasivo y cáncer ovárico.

B. Riesgo cardiovascular

La TRH se ha asociado con un mayor riesgo de infarto al miocardio (IM) así como de apoplejía, trombosis venosa y embolia pulmonar (EP).

La terapia de reemplazo con estrógenos ha reportado un aumento en el riesgo de apoplejía y trombosis venosa profunda (TVP).

Los pacientes con factores de riesgo para trastornos trombóticos deberán mantenerse bajo observación cuidadosa.

Los pacientes que se encuentren bajo riesgo de desarrollar migraña con aura podrían estar en riesgo de desarrollar un accidente cerebrovascular isquémico y deben mantenerse bajo cuidadosa observación.

Apoplejía

En el subestudio de estrógenos más progestina del WHI, se reportó un incremento estadísticamente significativo de riesgo de apoplejía en todas las mujeres que recibieron diariamente EC (0.625 mg más AMP (2.5 mg) comparado con las mujeres que recibían placebo (33 vs 25 por 10,000 persona-años). El incremento en el riesgo se demostró después del primer año y persistió.

En el subestudio de estrógenos-solos del WHI, se reportó un incremento estadísticamente significativo de riesgo de apoplejía en mujeres de 50 a 79 años de edad recibiendo diariamente estrógenos conjugados (0.625 mg) comparado con las mujeres en el mismo grupo de edad recibiendo placebo (45 vs 33 por 10,000 persona-años). El riesgo incrementado se observó durante un año y persistió.

El análisis del subgrupo de mujeres de 50 a 59 años de edad sugiere que no se incrementa el riesgo de apoplejía para las mujeres que recibieron EC (0.625 mg) versus las que recibieron placebo (18 versus 21 por 10,000 persona-años).

Si se sospecha u ocurre apoplejía, los estrógenos deben ser discontinuados de inmediato (Ver sección FARMACODINAMIA, Eficacia clínica)

Enfermedad coronaria

En el subestudio de estrógenos más progestina del WHI, hubo un riesgo no estadísticamente significativo de cardiopatía coronaria (CC) (definido como IM no fatal, IM asintomático o muerte debida a CC) en mujeres que recibieron una combinación de estrógenos/progestágeno comparado con mujeres que recibieron placebo (41 contra 34 por 10,000 persona-años). Se demostró en el primer año un incremento en el riesgo relativo, y se reportó en los siguientes 2-5 años una tendencia hacia la disminución del riesgo relativo.

En el subestudio de estrógenos solos de la WHI no se observó un efecto global sobre la cardiopatía coronaria (CC) en las mujeres que recibieron estrógenos solos en comparación con placebo.

En mujeres posmenopáusicas con cardiopatía documentada (n = 2,763, edad promedio de 66.7 años), un estudio clínico controlado de prevención secundaria de enfermedad cardiovascular (el Estudio del Corazón y Reemplazo con Estrógenos/Progestágeno; HERS, por sus siglas en inglés), el tratamiento oral con estrógenos conjugados de origen equino más acetato de medroxiprogesterona no demostró beneficio cardiovascular. Durante un seguimiento promedio de 4.1 años, la terapia oral con estrógenos conjugados de origen equino más acetato de medroxiprogesterona no redujo la tasa total de eventos CC en mujeres posmenopáusicas con cardiopatía coronaria establecida. Hubo más eventos de CC en el grupo de terapia hormonal que en el grupo placebo en el primer año, pero no durante los años subsecuentes.

Del estudio HERS original, 2,321 mujeres aceptaron participar en una extensión abierta del HERS, el HERS II. El promedio de seguimiento en el HERS II fue de 2.7 años adicionales, para un total de 6.8 años. El índice de eventos de CC fue comparables entre mujeres en el grupo tratado con hormonas y el grupo placebo en el HERS, HERSII, y en conjunto.

Tromboembolia venosa

En el subestudio de estrógenos más progestina de la WHI (ver Sección FARMACODINAMIA Y EFICACIA CLÍNICA), se reportó una tasa estadísticamente significativa mayor del doble de TEV (trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]) en mujeres que recibieron estrógenos/progestágeno combinados comparado con mujeres que recibieron placebo (35 vs. 17 por 10,000 persona-años). Se demostró también un incremento estadísticamente significativo en el riesgo tanto para TVP (26 vs. 13 por 10,000 persona-años) como para EP (18 vs. 8 por 10,000 persona-años). El incremento en el riesgo de TEV se observó durante el primer año y persistió.

En el subestudio de estrógenos solos del WHI, el riesgo TVP se reportó que se incrementó de modo estadísticamente significativo (23 vs. 15 por 10,000 persona-años). Fue reportado un incremento en el riesgo de embolia pulmonar (EP), aunque no alcanza una significancia estadística. El incremento en el riesgo de TEV (TVP y EP) fue demostrado durante los dos primeros años (30 vs. 22 por 10,000 persona-años).

Si se sospecha o se presenta TEV, PREMELLE® debe ser discontinuados inmediatamente (ver Sección FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS, EFICACIA CLÍNICA).

Si se desarrollan anomalías visuales, descontinúe PREMELLE® en espera de la exploración si se presenta pérdida repentina parcial o completa de la visión, o un inicio repentino de proptosis, diplopía o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones vasculares retinianas, PREMELLE debe ser retirado. Se ha reportado trombosis vascular de la retina en pacientes que recibían estrógenos con o sin progestina.

Si es posible, PREMELLE® deberá ser discontinuado por lo menos cuatro a seis semanas antes de una cirugía del tipo asociado con un aumento de riesgo de tromboembolismo, o durante períodos prolongados de inmovilización.

C. Neoplasias malignas

Ver Sección *PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y EFECTOS SOBRE LA FERTILIDAD.*

D. Demencia

El brazo del estrógeno/progestina del Estudio de la Memoria de la Iniciativa de la Salud de las Mujeres (WHIMS), un estudio complementario del WHI, que incluyó a mujeres menopáusicas de entre 65-79 años de edad reportó un riesgo aumentado de desarrollar demencia probable cuando se comparó con placebo (RR 2.05 (95% CI, 1.21-3.48) (Ver Sección PRECAUCIONES GENERALES, USO GERIÁTRICO y Sección FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA).

Se desconoce si estos hallazgos son aplicables a mujeres posmenopáusicas de menor edad (ver Sección PRECAUCIONES GENERALES, USO GERIÁTRICO).

E. Colecistopatía

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

F. Inmunidad

Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema particularmente con mujeres con angioedema hereditario.

8. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

PREMELLE® no deben utilizarse durante el embarazo (Ver Sección CONTRAINDICACIONES).

Lactancia

La administración de estrógenos a madres lactantes ha mostrado disminuir la cantidad y calidad de la leche de la mama. Se han identificado cantidades detectables de estrógenos en la leche de madres que reciben el fármaco. Deberá tenerse precaución cuando se administren estrógenos a una mujer lactante.

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% y < 0.1%
Muy raras	< 0.01%

Estas frecuencias están basadas en los datos de los estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona (AMP).

Clase Órganos/Sistema Reacción adversa

Sistema reproductor y trastornos en las mamas

Muy comunes	Mastalgia
Comunes	Sangrado repentino/dismenorrea; manchado; sensibilidad mamaria a la palpación, agrandamiento mamario; secreción
No comunes	Cambio del flujo menstrual; cambio en el ectropión cervical y secreción
Raros	Galactorrea; aumento en el tamaño de leiomiomas uterinos
Muy raros	Hiperplasia del endometrio

Trastornos gastrointestinales

No comunes	Náusea; distensión; dolor abdominal
Raros	Vómito; pancreatitis; colitis isquémica

Trastornos del sistema nervioso

No comunes	Ansiedad; mareo; cefalea (incluyendo migraña)
Raros	Exacerbación de la epilepsia; apoplejía
Muy raros	Exacerbación de la corea

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos

Comunes	Artralgias; calambres en las piernas
---------	---

Trastornos psiquiátricos

Comunes	Depresión
No comunes	Cambios en la libido; alteraciones del estado de ánimo; demencia
Raro	Irritabilidad

Trastornos vasculares

No común	Trombosis venosa; embolia pulmonar
Raros	Tromboflebitis superficial

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

No común	Edema
----------	--------------

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo

No comunes	Acné; alopecia; prurito
Raros	Cloasma/melasma; hirsutismo; erupción cutánea
Muy raros	Eritema multiforme; eritema nodoso

Trastornos hepatobiliar

Clase Órganos/Sistema	Reacción adversa
No común	Colecistopatía
Muy raro	Ictericia colestásica
Infecciones e infestaciones	
Común	Vaginitis
No común	Candidiasis vaginal
Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)	
Raras	Cáncer de mama; cáncer de ovario; cambios mamarios fibroquísticos; potenciación del crecimiento de meningiomas benignos
Muy raro	Cáncer de endometrio; aumento del tamaño de hemangiomas hepáticos
Trastornos del sistema inmunológico	
Raros	Urticaria, angioedema; reacciones anafilácticas/anafilactoides
Trastornos del metabolismo y nutrición	
Raro	Intolerancia a la glucosa
Muy raros	Exacerbación de porfiria; hipocalcemia (En pacientes que están predispuestas a hipocalcemia severa)
Trastornos oculares	
No común	Intolerancia a lentes de contacto
Muy raro	Trombosis vascular de la retina
Trastornos cardiacos	
Raro	Infarto al miocardio
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Raro	Exacerbación del asma
Investigaciones	
Común	Cambios en el peso (aumento o disminución); aumento en los triglicéridos
Muy raro	Elevación en la presión arterial

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Datos de un estudio de interacciones medicamentosas que incluyeron estrógenos conjugados 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 de origen equino.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) metaboliza parcialmente a los estrógenos. Por lo tanto, inductores o inhibidores del CYP3A4 pueden afectar el metabolismo del fármaco. Los inductores del CYP3A4, tales como las preparaciones de Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona pueden reducir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos,

resultando posiblemente en una reducción de los efectos terapéuticos y/o de los cambios en el perfil del sangrado uterino. Los inhibidores del CYP3A4, tales como la cimetidina, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y jugo de toronja, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y producir efectos secundarios.

La aminoglutetimida administrada concomitantemente con AMP puede inhibir significativamente la biodisponibilidad de AMP.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Aumento del tiempo de la protrombina, tiempo parcial de protrombina y el tiempo de agregación plaquetaria; incremento en el conteo de plaquetas; aumento en los factores II, antígeno VII, antígeno VIII, actividad coagulante VIII, complejo IX, X, XII, VII-X, complejo II-VII-X, y beta-tromboglobulina; niveles disminuidos del anti-factor Xa y antitrombina III, actividad disminuida de la antitrombina III; niveles incrementados de fibrinógeno y de la actividad del fibrinógeno; incremento del antígeno del plasminógeno y su actividad.

Los estrógenos pueden aumentar la globulina transportadora de hormona tiroidea (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 de T₄ por columna o por radioinmunoensayo o los niveles de T₃ por radioinmunoensayo. La captación de la resina T₃ disminuye, reflejando niveles elevados de TBG. Las concentraciones de T₄ libre y T₃ libre no se alteran.

Otras proteínas transportadoras pueden elevarse en el suero, por ejemplo, la globulina transportadora de corticosteroides (CBG, por sus siglas en inglés), la 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 las hormonas pueden disminuir. Pueden aumentar otras proteínas plasmáticas (sustrato de angiotensinógeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

Las concentraciones de HDL y de la subfracción del colesterol HDL₂ pueden elevarse en el plasma, las concentraciones de colesterol LDL pueden disminuir y los niveles de triglicéridos aumentar.

Tolerancia a la glucosa disminuida.

La respuesta a la metirapona puede disminuir.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y EFECTOS SOBRE LA FERTILIDAD

C. Neoplasias malignas

Cáncer del endometrio

Se ha reportado que la hiperplasia del endometrio (un posible precursor del cáncer del endometrio) aparece en una proporción de aproximadamente 1% o menos con el tratamiento de estrógeno/progestina.

El uso de estrógenos sin oposición en las mujeres con un útero intacto, se ha asociado con un riesgo incrementado de cáncer del endometrio (Ver Sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS, Eficacia clínica).

El riesgo de cáncer del endometrio reportado entre usuarias de estrógenos sin oposición es casi de 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 mayor riesgo 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.

Añadir un progestina a la terapia con estrógenos ha demostrado reducir el riesgo de hiperplasia del endometrio, que podría ser un precursor del cáncer de endometrio (ver Sección PRECAUCIONES GENERALES, *Adición de una progestina cuando una mujer no ha tenido una histerectomía*).

En un subgrupo del WHI (ver Sección FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA) no se observó ningún riesgo mayor de cáncer de endometrio después de un promedio de 5.6 años de tratamiento con estrógenos/progestágeno combinados comparado con placebo.

Es importante la vigilancia clínica de todas las mujeres que toman estrógenos/progestágeno combinados. Deberán tomarse medidas adecuadas de diagnóstico, incluyendo toma de muestras del endometrio cuando se considere para descartar malignidad en todos los casos de sangrado vaginal anormal persistente o recurrente no diagnosticado.

Cáncer de mama

Los estudios que involucran el uso de estrógenos por mujeres posmenopáusicas, han reportado resultados inconsistentes sobre el riesgo de cáncer de mama. El ensayo clínico aleatorizado más importante, que proporciona información sobre este aspecto, es la Iniciativa de la Salud de las Mujeres (WHI) (ver Sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS, EFICACIA CLÍNICA). En el subestudio de estrógeno solo de la WHI, después de un promedio de 7.1 años de seguimiento, los EC (0.625 mg diariamente), no se asociaron con un riesgo incrementado de cáncer de mama invasivo.

Algunos estudios observacionales han reportado un riesgo incrementado del cáncer de mama para la terapia con estrógenos solos después de varios años de uso. El riesgo se incrementó con la duración del uso, y pareció regresar a la basal después de aproximadamente cinco años de detener el tratamiento (sólo los estudios observacionales tienen datos sustanciales sobre el riesgo después de la interrupción).

En el subestudio de estrógenos más progestina de WHI, después de una media de seguimiento de 5.6 años, el subestudio reportó un incremento en el riesgo de cáncer de mama (RR 1.24, ICn del 95% 1.01-1.54); los tumores invasivos de mama fueron de mayor tamaño y diagnosticados en etapas más avanzadas en el grupo de tratamiento activo en comparación

con el grupo de placebo. El riesgo absoluto fue de 41 vs. 33 casos por 10,000 persona-años, para el grupo de estrógenos más progestina comparado con el placebo, respectivamente. La enfermedad metastásica resultó infrecuente y sin diferencias aparentes entre ambos grupos. Otros factores de pronóstico como el subtipo histológico, grado y estado de receptores hormonales no difirieron entre los grupos.

Se ha reportado en estudios epidemiológicos (No necesariamente incluyendo PREMELLE®) un riesgo incrementado de cáncer de mama en mujeres que tomaron durante varios años estrógenos o combinaciones de estrógenos/progestágeno. El exceso de riesgo se incrementa con la duración de uso y parece retornar a la basal alrededor de cinco años después de detener el tratamiento. Estos estudios también sugieren que el riesgo de cáncer mamario es mayor y se hace aparente más tempranamente con la terapia de combinación estrógeno/progestágeno cuando se compara con el uso de estrógenos solos.

Los estudios evaluando varias formulaciones de TH no mostraron variación significativa en el riesgo relativo de cáncer de mama entre las formulaciones sin importar los componentes de estrógeno/progestágeno, dosis, regímenes, o ruta de administración.

De acuerdo con los datos de los estudios epidemiológicos, se espera que alrededor de 32 mujeres por cada 1000 mujeres que nunca utilizaron TH tengan cáncer de mama diagnosticado entre las edades de 50 y 65 años. Entre 1000 usuarias actuales o recientes de preparaciones de estrógenos solos, se estima que 5 y 10 años de uso de la terapia, empezando a la edad de 50 años, resultan en 1.5 (95% de intervalo de confianza [IC], 0-3) y 5 (95% IC, 3-7), respectivamente, casos de cáncer de mama diagnosticados adicionalmente al cumplir los 65 años de edad. Los números correspondientes para aquellas mujeres que utilizan combinaciones de estrógeno/progestágeno son 6 (95% IC, 5-7) y 19 (95% IC 18-20), respectivamente.

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

Cáncer de ovario

En algunos estudios epidemiológicos, el uso de productos con estrógenos solos y estrógenos más progestina, se ha asociado con un riesgo incrementado de cáncer de ovario durante varios años de uso. Otros estudios epidemiológicos no han encontrado esta asociación. El análisis de los datos del WHI sugirió que la terapia de estrógenos más progestina podría incrementar el riesgo de cáncer de ovario.

13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Los beneficios y riesgos de la TH siempre deberán medirse cuidadosamente, incluyendo la consideración de la aparición de riesgos cuando la terapia continúa (ver Sección PRECAUCIONES GENERALES). Se deberán de prescribir los estrógenos con o sin progestágenos a las menores dosis efectivas y con la duración más corta que sea consistente con los objetivos del tratamiento y los riesgos para la mujer individualizada. En ausencia de datos comparables, se deberá asumir que los riesgos de la TH son similares para todos los estrógenos y combinaciones de estrógenos/progestágenos.

Las pacientes deberán de ser revaluadas periódicamente para determinar si el tratamiento de los síntomas es necesario todavía.

Las tabletas deben ingerirse completas; no dividirse, pulverizar, masticar o disolver las tabletas en la boca.

Puede ser necesario el ajuste de la dosis basado en la respuesta individual del paciente.

Síntomas Vasomotores y/o atrofia vulvar o vaginal debido a Menopausia:

- Considere productos vaginales tópicos cuando solo trate atrofia vulvar y vaginal

Prevención/manejo de osteoporosis posmenopáusica

- La terapia debe de considerarse para mujeres posmenopáusicas con riesgo de fracturas futuras y deben iniciar el tratamiento lo antes posible después del inicio de la menopausia

14. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTIÓN ACCIDENTAL: SÍNTOMAS Y MANEJO (ANTÍDOTOS)

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

15. PRESENTACIONES

PREMELLE®

Caja con 28 grageas en envase de burbuja.

16. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente no más de 25°C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

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

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

No. de Registro Sanitario	No. Autorización de IPP
125M98 SSA IV	113300415D0236

®Marca Registrada

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR – REDUCIDA
IPP-R
PREMELLE[®], Grageas**

Texto final de la IPP

1. NOMBRE COMERCIAL

PREMELLE[®]

2. NOMBRE GENÉRICO

ESTRÓGENOS CONJUGADOS DE ORIGEN EQUINO (EC) Y ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA (AMP).

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Grageas

Formulación:

PREMELLE[®] CONTÍNUO:

Cada gragea de color rosa de PREMELLE[®] Continuo contiene:

Estrógenos conjugados de origen equino	0.625 mg
Medroxiprogesterona	2.5 mg
Excipientes cbp	1 gragea

PREMELLE[®] SECUENCIAL:

Cada gragea de color azul de PREMELLE[®] Secuencial contiene:

Estrógenos conjugados de origen equino	0.625 mg
Medroxiprogesterona	5.0 mg
Excipientes cbp	1 gragea

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de síntomas vasomotores moderados a intensos debidos a la menopausia.

Tratamiento de la atrofia vulvar y vaginal debido a la menopausia. Cuando se prescribe únicamente para el tratamiento de los síntomas de la atrofia vulvar y vaginal, se deben considerar productos vaginales tópicos.

Prevención y manejo de la osteoporosis posmenopáusica. Prevención y manejo de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres con riesgo de futuras fracturas

5. CONTRAINDICACIONES

- Sospecha o diagnóstico de embarazo (Ver sección RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).
- Sangrado uterino anormal, no diagnosticado.
- Cáncer de mama conocido, sospechado o con antecedente previo.

- Sospecha o diagnóstico de neoplasia dependiente de estrógenos (p.ej., cáncer de endometrio, hiperplasia de endometrio)
- Presencia activa o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial (p.ej., apoplejía, infarto de miocardio) o tromboembolismo venoso (tales como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia activa o crónica de disfunción o enfermedad hepática.
- Diagnóstico de trastornos trombofílicos (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S, o antitrombina).
- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de este medicamento.

6. PRECAUCIONES GENERALES

7.1 Retención de líquidos

Debido a que los estrógenos exógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, en pacientes con padecimientos que pueden verse influenciados por este factor, tales disfunción cardíaca o renal, se deben observar minuciosamente cuando se prescriben estrógenos.

7.2 Hipertrigliceridemia

En el Estudio de Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógeno (HOPE), el incremento promedio de la basal en los triglicéridos en suero después de un año de tratamiento con los EC 0.625 mg, 0.45 mg y 0.3 mg en comparación con el placebo fueron aumentos de 34.3, 30.2, 25.1 y 10.8 por ciento con respecto de la basal, respectivamente.

En el Estudio de la Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógeno (HOPE), el incremento promedio de la basal en los triglicéridos en suero después de un año de tratamiento con EC/AMP 0.625/2.5 mg, 0.45/1.5 mg y 0.3/1.5 mg en comparación con el placebo fueron incrementando de 32.8, 24.8, 24.1 y 10.8 con respecto de la basal, respectivamente.

Deberán tomarse precauciones en pacientes con hipertrigliceridemia pre-existente, debido a que se han reportado casos aislados de grandes incrementos en los triglicéridos plasmáticos que se manifestaron como pancreatitis durante el tratamiento con estrógenos en esta población.

7.3 Daño en la función hepática y antecedentes de ictericia colestática

En las pacientes con antecedentes de ictericia colestática asociada con el uso previo de estrógenos o embarazo, deberá tenerse precaución, y en caso de recurrencia, deberá suspenderse el medicamento. Los estrógenos se metabolizan pobremente en pacientes con disfunción hepática.

7.4 Hipertensión

En un pequeño número de reportes de casos, los incrementos sustanciales en la presión arterial durante la terapia de reemplazo con estrógenos (TRE) han sido atribuidos a una reacción idiosincrática a los estrógenos. En un gran estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo, no se observó un efecto generalizado de la TRE sobre la presión sanguínea.

7.5 Exacerbación de otros padecimientos

La terapia de reemplazo hormonal puede causar una exacerbación del asma, epilepsia, migraña con o sin aura, porfiria, otosclerosis, 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 con estrógenos (TE). Se han reportado unos cuantos casos de transformación maligna de los implantes endometriales residuales en mujeres tratadas posthisterectomía con terapia con estrógenos solos. Para las mujeres que se sabe tienen endometriosis residual posthisterectomía, deberá considerarse agregar una progestina.

7.6 Hipocalcemia

La terapia con estrógenos debe utilizarse con precaución en mujeres con enfermedad que puede predisponer a hipocalcemia severa.

7.7 Hipotiroidismo

La administración de estrógenos conduce a un incremento en los niveles de la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG, por sus siglas en inglés). Las mujeres que dependen de la terapia de reemplazo de hormona tiroidea, y que también están recibiendo estrógenos, puede requerir de un incremento en la dosis de su terapia de reemplazo de la hormona tiroidea. Estas mujeres deben tener su función tiroidea monitoreada, con el fin de mantener los niveles de hormona tiroidea en un intervalo aceptable (ver Sección ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO).

7.8 Monitoreo de laboratorio

La administración de estrógenos debe guiarse generalmente por la respuesta clínica, en lugar de los niveles hormonales (p.ej., estradiol, FSH).

7.9 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricas. El tratamiento con estrógenos de niñas prepúberes también induce el desarrollo prematuro de mamas y cornificación vaginal, y puede inducir sangrado vaginal.

Dado que dosis grandes y repetidas de estrógenos administrados durante un período de tiempo prolongado han mostrado acelerar el cierre epifisiario, la terapia hormonal no debe iniciarse antes de que éste haya ocurrido a fin de no comprometer el crecimiento final.

7.10 Uso geriátrico

No ha habido un número suficiente de mujeres geriátricas involucradas en los estudios clínicos que utilizan PREMELLE® para determinar si aquéllas con más de 65 años de edad difieren de los sujetos más jóvenes en su respuesta a PREMELLE®.

El estudio de la Iniciativa de la Salud de las Mujeres

En el subestudio de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI) con estrógeno más progestina (estrógenos conjugados 0.625 mg más acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg diariamente) versus placebo, hubo un riesgo relativo mayor de apoplejía no fatal y de cáncer de mama

invasivo en mujeres con más de 65 años de edad (Ver Sección FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA).

En el subestudio del WHI con estrógenos solos (EC diariamente [0.625 mg]) versus el placebo), hubo un riesgo relativo mayor de apoplejía en las mujeres con más de 65 años de edad (Ver Sección FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA).

El Estudio de la Memoria de la Iniciativa de la Salud de las Mujeres

En el Estudio de la Memoria de la Iniciativa de la Salud de las Mujeres (WHIMS) de mujeres posmenopáusicas de 65 a 79 años de edad, hubo un riesgo incrementado de desarrollar demencia probable en las mujeres que reciben estrógeno más progestina cuando se compara con el placebo. Se desconoce si este hallazgo se aplica a mujeres posmenopáusicas más jóvenes (Ver Sección FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA).

ADVERTENCIAS ESPECIALES

G. Generalidades

Terapia combinada de estrógeno y progestina: Existen riesgos adicionales y/o aumentados que pueden estar asociados con el uso de la terapia combinada de estrógeno más progestágenos comparado con el uso de regímenes utilizados de estrógenos solos. Esto incluye un aumento en el riesgo de infarto al miocardio, embolia pulmonar, cáncer invasivo y cáncer ovárico.

H. Riesgo cardiovascular

La TRH se ha asociado con un mayor riesgo de infarto al miocardio (IM) así como de apoplejía, trombosis venosa y embolia pulmonar (EP).

La terapia de reemplazo con estrógenos ha reportado un aumento en el riesgo de apoplejía y trombosis venosa profunda (TVP).

Los pacientes con factores de riesgo para trastornos trombóticos deberán mantenerse bajo observación cuidadosa.

Los pacientes que se encuentren bajo riesgo de desarrollar migraña con aura podrían estar en riesgo de desarrollar un accidente cerebrovascular isquémico y deben mantenerse bajo cuidadosa observación.

Apoplejía

En el subestudio de estrógenos más progestina del WHI, se reportó un incremento estadísticamente significativo de riesgo de apoplejía en todas las mujeres que recibieron diariamente EC (0.625 mg más AMP (2.5 mg) comparado con las mujeres que recibían placebo (33 vs 25 por 10,000 persona-años). El incremento en el riesgo se demostró después del primer año y persistió.

En el subestudio de estrógenos-solos del WHI, se reportó un incremento estadísticamente significativo de riesgo de apoplejía en mujeres de 50 a 79 años de edad recibiendo diariamente estrógenos conjugados (0.625 mg) comparado con las mujeres en el mismo grupo de edad recibiendo placebo (45 vs 33 por 10,000 persona-años). El riesgo incrementado se observó durante un año y persistió.

El análisis del subgrupo de mujeres de 50 a 59 años de edad sugiere que no se incrementa el riesgo de apoplejía para las mujeres que recibieron EC (0.625 mg) versus las que recibieron placebo (18 versus 21 por 10,000 persona-años).

Si se sospecha u ocurre apoplejía, los estrógenos deben ser discontinuados de inmediato (Ver sección FARMACODINAMIA, Eficacia clínica)

Enfermedad coronaria

En el subestudio de estrógenos más progestina del WHI, hubo un riesgo no estadísticamente significativo de cardiopatía coronaria (CC) (definido como IM no fatal, IM asintomático o muerte debida a CC) en mujeres que recibieron una combinación de estrógenos/progestágeno comparado con mujeres que recibieron placebo (41 contra 34 por 10,000 persona-años). Se demostró en el primer año un incremento en el riesgo relativo, y se reportó en los siguientes 2-5 años una tendencia hacia la disminución del riesgo relativo.

En el subestudio de estrógenos solos de la WHI no se observó un efecto global sobre la cardiopatía coronaria (CC) en las mujeres que recibieron estrógenos solos en comparación con placebo.

En mujeres posmenopáusicas con cardiopatía documentada (n = 2,763, edad promedio de 66.7 años), un estudio clínico controlado de prevención secundaria de enfermedad cardiovascular (el Estudio del Corazón y Reemplazo con Estrógenos/Progestágeno; HERS, por sus siglas en inglés), el tratamiento oral con estrógenos conjugados de origen equino más acetato de medroxiprogesterona no demostró beneficio cardiovascular. Durante un seguimiento promedio de 4.1 años, la terapia oral con estrógenos conjugados de origen equino más acetato de medroxiprogesterona no redujo la tasa total de eventos CC en mujeres posmenopáusicas con cardiopatía coronaria establecida. Hubo más eventos de CC en el grupo de terapia hormonal que en el grupo placebo en el primer año, pero no durante los años subsecuentes.

Del estudio HERS original, 2,321 mujeres aceptaron participar en una extensión abierta del HERS, el HERS II. El promedio de seguimiento en el HERS II fue de 2.7 años adicionales, para un total de 6.8 años. El índice de eventos de CC fue comparables entre mujeres en el grupo tratado con hormonas y el grupo placebo en el HERS, HERSII, y en conjunto.

Tromboembolia venosa

En el subestudio de estrógenos más progestina de la WHI (ver Sección FARMACODINAMIA Y EFICACIA CLÍNICA), se reportó una tasa estadísticamente significativa mayor del doble de TEV (trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]) en mujeres que recibieron estrógenos/progestágeno combinados comparado con mujeres que recibieron placebo (35 vs. 17 por 10,000 persona-años). Se demostró también un incremento estadísticamente significativo en el riesgo tanto para TVP (26 vs. 13 por 10,000 persona-años) como para EP (18 vs. 8 por 10,000 persona-años). El incremento en el riesgo de TEV se observó durante el primer año y persistió.

En el subestudio de estrógenos solos del WHI, el riesgo TVP se reportó que se incrementó de modo estadísticamente significativo (23 vs. 15 por 10,000 persona-años). Fue reportado un incremento en el riesgo de embolia pulmonar (EP), aunque no alcanza una significancia estadística. El incremento en el riesgo de TEV (TVP y EP) fue demostrado durante los dos primeros años (30 vs. 22 por 10,000 persona-años).

Si se sospecha o se presenta TEV, PREMELLE® debe ser discontinuados inmediatamente (ver Sección FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS, EFICACIA CLÍNICA).

Si se desarrollan anomalías visuales, descontinúe PREMELLE® en espera de la exploración si se presenta pérdida repentina parcial o completa de la visión, o un inicio repentino de proptosis, diplopía o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones vasculares retinianas, PREMELLE debe ser retirado. Se ha reportado trombosis vascular de la retina en pacientes que recibían estrógenos con o sin progestina.

Si es posible, PREMELLE® deberá ser discontinuado por lo menos cuatro a seis semanas antes de una cirugía del tipo asociado con un aumento de riesgo de tromboembolismo, o durante períodos prolongados de inmovilización.

I. Neoplasias malignas

Ver Sección *PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y EFECTOS SOBRE LA FERTILIDAD.*

J. Demencia

El brazo del estrógeno/progestina del Estudio de la Memoria de la Iniciativa de la Salud de las Mujeres (WHIMS), un estudio complementario del WHI, que incluyó a mujeres menopáusicas de entre 65-79 años de edad reportó un riesgo aumentado de desarrollar demencia probable cuando se comparó con placebo (RR 2.05 (95% CI, 1.21-3.48) (Ver Sección PRECAUCIONES GENERALES, USO GERIÁTRICO y Sección FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA).

Se desconoce si estos hallazgos son aplicables a mujeres posmenopáusicas de menor edad (ver Sección PRECAUCIONES GENERALES, USO GERIÁTRICO).

K. Colecistopatía

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

L. Inmunidad

Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema particularmente con mujeres con angioedema hereditario.

7. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

PREMELLE® no deben utilizarse durante el embarazo (Ver Sección CONTRAINDICACIONES).

Lactancia

La administración de estrógenos a madres lactantes ha mostrado disminuir la cantidad y calidad de la leche de la mama. Se han identificado cantidades detectables de estrógenos en la leche de madres que reciben el fármaco. Deberá tenerse precaución cuando se administren estrógenos a una mujer lactante.

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% y < 0.1%
Muy raras	< 0.01%

Estas frecuencias están basadas en los datos de los estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona (AMP).

Clase Órganos/Sistema Reacción adversa

Sistema reproductor y trastornos en las mamas

Muy comunes	Mastalgia
Comunes	Sangrado repentino/dismenorrea; manchado; sensibilidad mamaria a la palpación, agrandamiento mamario; secreción
No comunes	Cambio del flujo menstrual; cambio en el ectropión cervical y secreción
Raros	Galactorrea; aumento en el tamaño de leiomiomas uterinos
Muy raros	Hiperplasia del endometrio

Trastornos gastrointestinales

No comunes	Náusea; distensión; dolor abdominal
Raros	Vómito; pancreatitis; colitis isquémica

Trastornos del sistema nervioso

No comunes	Ansiedad; mareo; cefalea (incluyendo migraña)
Raros	Exacerbación de la epilepsia; apoplejía
Muy raros	Exacerbación de la corea

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos

Comunes	Artralgias; calambres en las piernas
---------	---

Trastornos psiquiátricos

Comunes	Depresión
No comunes	Cambios en la libido; alteraciones del estado de ánimo; demencia
Raro	Irritabilidad

Trastornos vasculares

No común	Trombosis venosa; embolia pulmonar
Raros	Tromboflebitis superficial

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

No común	Edema
----------	--------------

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo

No comunes	Acné; alopecia; prurito
Raros	Cloasma/melasma; hirsutismo; erupción cutánea
Muy raros	Eritema multiforme; eritema nodoso

Trastornos hepatobiliar

Clase Órganos/Sistema	Reacción adversa
No común	Colecistopatía
Muy raro	Ictericia colestásica
Infecciones e infestaciones	
Común	Vaginitis
No común	Candidiasis vaginal
Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)	
Raras	Cáncer de mama; cáncer de ovario; cambios mamarios fibroquísticos; potenciación del crecimiento de meningiomas benignos
Muy raro	Cáncer de endometrio; aumento del tamaño de hemangiomas hepáticos
Trastornos del sistema inmunológico	
Raros	Urticaria, angioedema; reacciones anafilácticas/anafilactoides
Trastornos del metabolismo y nutrición	
Raro	Intolerancia a la glucosa
Muy raros	Exacerbación de porfiria; hipocalcemia (En pacientes que están predispuestas a hipocalcemia severa)
Trastornos oculares	
No común	Intolerancia a lentes de contacto
Muy raro	Trombosis vascular de la retina
Trastornos cardiacos	
Raro	Infarto al miocardio
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Raro	Exacerbación del asma
Investigaciones	
Común	Cambios en el peso (aumento o disminución); aumento en los triglicéridos
Muy raro	Elevación en la presión arterial

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Datos de un estudio de interacciones medicamentosas que incluyeron estrógenos conjugados 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 de origen equino.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) metaboliza parcialmente a los estrógenos. Por lo tanto, inductores o inhibidores del CYP3A4 pueden afectar el metabolismo del fármaco. Los inductores del CYP3A4, tales como las preparaciones de Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona pueden reducir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos,

resultando posiblemente en una reducción de los efectos terapéuticos y/o de los cambios en el perfil del sangrado uterino. Los inhibidores del CYP3A4, tales como la cimetidina, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y jugo de toronja, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y producir efectos secundarios.

La aminoglutetimida administrada concomitantemente con AMP puede inhibir significativamente la biodisponibilidad de AMP.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y EFECTOS SOBRE LA FERTILIDAD

C. *Neoplasias malignas*

Cáncer del endometrio

Se ha reportado que la hiperplasia del endometrio (un posible precursor del cáncer del endometrio) aparece en una proporción de aproximadamente 1% o menos con el tratamiento de estrógeno/progestina.

El uso de estrógenos sin oposición en las mujeres con un útero intacto, se ha asociado con un riesgo incrementado de cáncer del endometrio (Ver Sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS, Eficacia clínica).

El riesgo de cáncer del endometrio reportado entre usuarias de estrógenos sin oposición es casi de 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 mayor riesgo 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.

Añadir un progestina a la terapia con estrógenos ha demostrado reducir el riesgo de hiperplasia del endometrio, que podría ser un precursor del cáncer de endometrio (ver Sección PRECAUCIONES GENERALES, *Adición de una progestina cuando una mujer no ha tenido una histerectomía*).

En un subgrupo del WHI (ver Sección FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA) no se observó ningún riesgo mayor de cáncer de endometrio después de un promedio de 5.6 años de tratamiento con estrógenos/progestágeno combinados comparado con placebo.

Es importante la vigilancia clínica de todas las mujeres que toman estrógenos/progestágeno combinados. Deberán tomarse medidas adecuadas de diagnóstico, incluyendo toma de muestras del endometrio cuando se considere para descartar malignidad en todos los casos de sangrado vaginal anormal persistente o recurrente no diagnosticado.

Cáncer de mama

Los estudios que involucran el uso de estrógenos por mujeres posmenopáusicas, han reportado resultados inconsistentes sobre el riesgo de cáncer de mama. El ensayo clínico aleatorizado más importante, que proporciona información sobre este aspecto, es la Iniciativa de la Salud de las Mujeres (WHI) (ver Sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS, EFICACIA CLÍNICA). En el subestudio de estrógeno solo de la WHI, después de un promedio de 7.1 años de seguimiento, los EC (0.625 mg diariamente), no se asociaron con un riesgo incrementado de cáncer de mama invasivo.

Algunos estudios observacionales han reportado un riesgo incrementado del cáncer de mama para la terapia con estrógenos solos después de varios años de uso. El riesgo se incrementó con la duración del uso, y pareció regresar a la basal después de aproximadamente cinco años de detener el tratamiento (sólo los estudios observacionales tienen datos sustanciales sobre el riesgo después de la interrupción).

En el subestudio de estrógenos más progestina de WHI, después de una media de seguimiento de 5.6 años, el subestudio reportó un incremento en el riesgo de cáncer de mama (RR 1.24, ICn del 95% 1.01-1.54); los tumores invasivos de mama fueron de mayor tamaño y diagnosticados en etapas más avanzadas en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo de placebo. El riesgo absoluto fue de 41 vs. 33 casos por 10,000 persona-años, para el grupo de estrógenos más progestina comparado con el placebo, respectivamente. La enfermedad metastásica resultó infrecuente y sin diferencias aparentes entre ambos grupos. Otros factores de pronóstico como el subtipo histológico, grado y estado de receptores hormonales no difirieron entre los grupos.

Se ha reportado en estudios epidemiológicos (No necesariamente incluyendo PREMELLE®) un riesgo incrementado de cáncer de mama en mujeres que tomaron durante varios años estrógenos o combinaciones de estrógenos/progestágeno. El exceso de riesgo se incrementa con la duración de uso y parece retornar a la basal alrededor de cinco años después de detener el tratamiento. Estos estudios también sugieren que el riesgo de cáncer mamario es mayor y se hace aparente más tempranamente con la terapia de combinación estrógeno/progestágeno cuando se compara con el uso de estrógenos solos.

Los estudios evaluando varias formulaciones de TH no mostraron variación significativa en el riesgo relativo de cáncer de mama entre las formulaciones sin importar los componentes de estrógeno/progestágeno, dosis, regímenes, o ruta de administración.

De acuerdo con los datos de los estudios epidemiológicos, se espera que alrededor de 32 mujeres por cada 1000 mujeres que nunca utilizaron TH tengan cáncer de mama diagnosticado entre las edades de 50 y 65 años. Entre 1000 usuarias actuales o recientes de preparaciones de estrógenos solos, se estima que 5 y 10 años de uso de la terapia, empezando a la edad de 50 años, resultan en 1.5 (95% de intervalo de confianza [IC], 0-3) y 5 (95% IC, 3-7), respectivamente, casos de cáncer de mama diagnosticados adicionalmente al cumplir los 65 años de edad. Los números correspondientes para aquellas mujeres que utilizan combinaciones de estrógeno/progestágeno son 6 (95% IC, 5-7) y 19 (95% IC 18-20), respectivamente.

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

Cáncer de ovario

En algunos estudios epidemiológicos, el uso de productos con estrógenos solos y estrógenos más progestina, se ha asociado con un riesgo incrementado de cáncer de ovario durante varios años de uso. Otros estudios epidemiológicos no han encontrado esta asociación. El análisis de los datos del WHI sugirió que la terapia de estrógenos más progestina podría incrementar el riesgo de cáncer de ovario.

11. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Los beneficios y riesgos de la TH siempre deberán medirse cuidadosamente, incluyendo la consideración de la aparición de riesgos cuando la terapia continúa (ver Sección PRECAUCIONES GENERALES). Se deberán de prescribir los estrógenos con o sin

progestágenos a las menores dosis efectivas y con la duración más corta que sea consistente con los objetivos del tratamiento y los riesgos para la mujer individualizada. En ausencia de datos comparables, se deberá asumir que los riesgos de la TH son similares para todos los estrógenos y combinaciones de estrógenos/progestágenos.

Las pacientes deberán de ser revaluadas periódicamente para determinar si el tratamiento de los síntomas es necesario todavía.

Las tabletas deben ingerirse completas; no dividirse, pulverizar, masticar o disolver las tabletas en la boca.

Puede ser necesario el ajuste de la dosis basado en la respuesta individual del paciente.

Síntomas Vasomotores y/o atrofia vulvar o vaginal debido a Menopausia:

- Considere productos vaginales tópicos cuando solo trate atrofia vulvar y vaginal

Prevención/manejo de osteoporosis posmenopáusicas

- La terapia debe de considerarse para mujeres posmenopáusicas con riesgo de fracturas futuras y deben iniciar el tratamiento lo antes posible después del inicio de la menopausia

12. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTIÓN ACCIDENTAL: SÍNTOMAS Y MANEJO (ANTÍDOTOS)

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

13. PRESENTACIONES

PREMELLE®

Caja con 28 grageas en envase de burbuja.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

No se deje al alcance de los niños.

No se emplee si hay sospecha de embarazo

Su venta requiere receta médica.

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

No. de Registro Sanitario	No. Autorización de IPP
125M98 SSA IV	113300415D0236

®Marca Registrada