

**Premarin**  
**Estrógenos conjugados**

VENTA BAJO RECETA

Crema vaginal

INDUSTRIA CANADIENSE

**FORMULA**

Cada gramo de crema vaginal contiene: Estrógenos conjugados 0,625 mg. Aceite mineral 144,342 mg, monoestearato de glicerilo 67,36 mg, monoestearato de propilenglicol 67,36 mg, cera de ésteres cetílicos 28,868 mg, glicerina 28,868 mg, alcohol cetílico 19,246 mg, cera blanca 19,246 mg, estearato de metilo 9,623 mg, laurilsulfato de sodio 2,406 mg, alcohol feniletílico 9,623 mg, agua c.s.p. 1 g.

**ACCION TERAPEUTICA**

Preparación con estrógenos conjugados destinada al uso tópico intravaginal.

**INDICACIONES**

Premarin crema vaginal está indicado en el tratamiento de la atrofia vulvovaginal asociada a la menopausia.

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

**ACCION FARMACOLOGICA**

Los estrógenos en general actúan mediante la unión a los receptores nucleares en los tejidos que responden a los estrógenos. Hasta la fecha se han identificado dos receptores estrogénicos, los cuales varían en proporción de tejido a tejido. Los estrógenos circulantes modulan la secreción hipofisaria de las gonadotropinas, la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) a través de un mecanismo de retroinhibición. Los estrógenos actúan para reducir los niveles elevados de estas gonadotropinas observados en las mujeres posmenopáusicas.

**FARMACODINAMIA, EFICACIA CLINICA**

**Efectos sobre los síntomas vasomotores**

En el primer año del estudio *Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen* (HOPE) se distribuyó al azar un total de 2805 mujeres posmenopáusicas (edad promedio 53,3±4,9 años) a uno de ocho grupos de tratamiento para recibir placebo o estrógenos conjugados, con o sin acetato de medroxiprogesterona (AMP). La eficacia en los síntomas vasomotores se evaluó durante las primeras 12 semanas de tratamiento en un subgrupo de mujeres sintomáticas (n=241) que tenían por lo menos 7 sofocos moderados a severos diarios o mínimo 50 sofocos moderados a severos durante la semana anterior a la asignación aleatoria. El alivio de la frecuencia y severidad de los síntomas vasomotores moderados a severos con estrógenos conjugados (EC) (grageas de 0,3 mg, 0,45 mg y 0,625 mg), demostró ser estadísticamente mejor que el placebo en las semanas 4 y 12. La Tabla 1 presenta la cantidad media ajustada de sofocos en los grupos de tratamiento con 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg de EC y con placebo durante el período inicial de 12 semanas.

**Tabla 1: Tabulación resumida de la cantidad de sofocos por día – Valores medios y comparación entre los grupos de tratamiento activo y el grupo de placebo: Pacientes con por lo menos 7 sofocos moderados a severos por día o mínimo 50 por semana en la visita basal (última observación).**

Tratamiento (N° de pacientes) Período (semana)	N° de sofocos/Día			Valores de p vs. Placebo <sup>a</sup>
	Basal Media ± DS	Observados Media ± DS	Variación media ± DS	
<b>EC 0,625 mg</b>				
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
<b>EC 0,45 mg</b>				

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
<b>EC 0,3 mg</b>				
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
<b>Placebo</b>				
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- Desvíos estándar asumidos en base de varianzas iguales

### **Efectos sobre la atrofia vulvovaginal**

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

### **Efectos sobre la vaginitis atrófica**

Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 12 semanas de duración para comparar la seguridad y eficacia de dos regímenes de Premarin crema vaginal (PCV) de 0,5 g (0,3 mg de EC) administrados dos veces por semana y 0,5 g (0,3 mg de EC) administrados cíclicamente durante 21 días y 7 días sin medicación con PCV versus regímenes similares de placebo en el tratamiento de los síntomas moderados a severos de la atrofia vulvovaginal debido a menopausia. La fase inicial doble ciega y controlada con placebo de 12 semanas fue seguida de una fase abierta para evaluar la seguridad endometrial durante 52 semanas. El estudio distribuyó al azar a 423 mujeres posmenopáusicas sanas entre 44 y 77 años de edad (promedio de 57,8 años), quienes en la visita basal presentaban  $\leq 5$  por ciento de células superficiales en el frotis vaginal, un pH vaginal  $\geq 5,0$  e identificaron un síntoma muy molesto de atrofia vulvovaginal moderada a severa. La mayoría (92,2%) de las mujeres eran caucásicas (n=390); 7,8% eran de otras razas (n=33). Todas las mujeres fueron evaluadas para detectar mejoría en la variación media desde la visita basal hasta la semana 12 en las variables de eficacia co-primaria: síntoma muy molesto de atrofia vulvovaginal (definido como el síntoma moderado a severo identificado en la visita basal por cada mujer como el más molesto para ella); porcentaje de células superficiales vaginales y porcentaje de células parabasales vaginales; y pH vaginal.

En la fase doble ciega de 12 semanas, se observó una variación media estadísticamente significativa entre el basal y la semana 12 en el síntoma de dispareunia con ambos regímenes (0,5 g dos veces por semana y 0,5 g diarios durante 21 días y 7 días sin medicación) con Premarin crema vaginal (PCV) en comparación con el placebo semejante; ver Tabla 2. También se demostró un aumento estadísticamente significativo en cada régimen con Premarin crema vaginal (PCV) en comparación con el placebo en el porcentaje de células superficiales en la semana 12 (28% y 26%, respectivamente, en comparación con el 3% y 1% en los grupos de placebo semejante), una disminución estadísticamente significativa en las células parabasales (-61% y -58%, respectivamente, en comparación con -21% y -7% en los grupos de placebo) y una reducción media estadísticamente significativa entre la evaluación basal y la semana 12 en el pH vaginal (-1,62 y -1,57, respectivamente, versus -0,36 y -0,26 en los grupos de placebo). En este estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre PCV y el placebo.

Se evaluó la seguridad endometrial en la semana 52 mediante biopsia endometrial en todas las mujeres asignadas al azar. En las 155 mujeres (83 en el régimen de 21/7, 72 en el régimen de dos veces por semana) que completaron el período de 52 semanas con seguimiento completo y biopsias endometriales evaluables, no hubo informes de hiperplasia endometrial o carcinoma endometrial.

**Tabla 2: Variación media en la severidad de la dispareunia en comparación con el placebo.**

**Población de análisis por intención de tratar modificado del puntaje para el síntoma más molesto de dispareunia, última observación disponible.**

Dispareunia*	PCV		Placebo		PCV		Placebo	
	0,5 g 2v/sem <sup>a</sup>		0,5 g 2v/sem <sup>a</sup>		0,5 g 21/7 <sup>b</sup>		0,5 g 21/7 <sup>b</sup>	
	n	Media (DS)	n	Media (DS)	n	Media (DS)	n	Media (DS)
Semana 12								

Variación desde basal	52 -1,55 (0,92)	21 -0,62 (1,23)	50 -1,48 (1,17)	18 -0,40 (1,01)
Valor de <i>p</i> vs. placebo	< 0,001 <sup>c</sup>	--	< 0,001 <sup>d</sup>	--

<sup>a</sup> PCV 2v/sem = aplicación de PCV dos veces por semana

<sup>b</sup> PCV 21/7 = aplicación de PCV durante 21 días y 7 días sin tratamiento.

<sup>c</sup> Comparación de PCV 2v/sem con placebo 2v/sem

<sup>d</sup> Comparación de PCV 21/7 con placebo 21/7

\* Escala de Evaluación de Síntomas: 0 (ausencia), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (severo)

### **Efectos sobre la densidad mineral ósea**

*Estudio de la Salud y Osteoporosis, Progestágenos y Estrógenos (Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen - HOPE)*

El estudio HOPE fue un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con droga activa/placebo en mujeres posmenopáusicas sanas con útero. Las mujeres (edad promedio 53,3±4,9 años) con menopausia promedio de 2,3±0,9 años tomaban un comprimido de 600 mg de calcio elemental (Caltrate) por día. No se permitieron suplementos de vitamina D. Las mujeres recibieron 0,625 mg, 0,45 mg, 0,3 mg de EC o placebo. La prevención de la pérdida ósea se evaluó por densitometría ósea, principalmente de columna lumbar anteroposterior (L<sub>2</sub> a L<sub>4</sub>). En forma secundaria, también se analizaron las mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) de todo el organismo, cuello femoral y trocánter. Como marcadores de recambio óseo se empleó osteocalcina sérica, calcio urinario y N-telopéptido en los ciclos 6, 13, 19 y 26.

### **Población por intención de tratar**

Los grupos de tratamiento activo demostraron diferencias significativas con el placebo en cada una de las cuatro determinaciones de la DMO en los ciclos 6, 13, 19 y 26. La Tabla 3 presenta las variaciones porcentuales desde la medición basal hasta la evaluación final.

**Tabla 3: Variación porcentual en la densidad mineral ósea: Comparación entre los grupos activos y de placebo en la población por intención de tratar, última observación disponible.**

Región evaluada Grupo de tratamiento <sup>a</sup>	Nº de mujeres	Basal (g/cm <sup>2</sup> ) Media ± DS	Variación desde basal (%) Media ajustada ± ES	Valor de <i>p</i> vs. placebo
DMO L <sub>2</sub> - L <sub>4</sub>				
0,625	83	1,17 ± 0,15	2,32 ± 0,35	< 0,001
0,45	91	1,13 ± 0,15	2,08 ± 0,34	< 0,001
0,3	87	1,14 ± 0,15	1,24 ± 0,34	< 0,001
Placebo	85	1,14 ± 0,14	-2,46 ± 0,35	
DMO organismo total				
0,625	84	1,15 ± 0,08	0,66 ± 0,17	< 0,001
0,45	91	1,14 ± 0,08	0,71 ± 0,16	< 0,001
0,3	87	1,14 ± 0,07	0,37 ± 0,16	< 0,001
Placebo	85	1,13 ± 0,08	-1,52 ± 0,16	
DMO cuello femoral				
0,625	84	0,91 ± 0,14	1,74 ± 0,43	< 0,001
0,45	91	0,89 ± 0,13	1,95 ± 0,41	< 0,001
0,3	87	0,86 ± 0,11	0,57 ± 0,42	< 0,001
Placebo	85	0,88 ± 0,14	-1,81 ± 0,43	
DMO trocánter femoral				
0,625	84	0,78 ± 0,13	3,78 ± 0,57	< 0,001
0,45	91	0,76 ± 0,12	3,46 ± 0,54	0,0013
0,3	87	0,75 ± 0,10	3,19 ± 0,55	0,005
Placebo	85	0,75 ± 0,12	0,93 ± 0,56	

a- Identificado por dosis (mg) de EC o placebo.

DMO = Densidad mineral ósea; L2 a L4 = espina lumbar anteroposterior

DS: Desvío estándar; ES = Error estándar

Los marcadores de recambio óseo osteocalcina sérica y N-telopéptido urinario disminuyeron significativamente (*p* < 0,001) en todos los grupos de tratamiento activo en los ciclos 6, 13, 19 y

26 en comparación con el grupo de placebo. Se observaron mayores reducciones medias desde la medición basal con los grupos activos que con el placebo. Las diferencias significativas con el placebo se observaron con menor frecuencia en el calcio urinario.

### **Estudios de Iniciativa para la Salud de la Mujer (Women's Health Initiative – WHI)**

El estudio *Women's Health Initiative* (WHI) incorporó aproximadamente 27.000 mujeres posmenopáusicas predominantemente sanas para evaluar los riesgos y beneficios de la terapia estrogénica (TE) a largo plazo (sólo EC, 0,625 mg por día, y EC combinados con AMP, 0,625 mg / 2,5 mg por día) en comparación con el placebo en la prevención de ciertas enfermedades crónicas. El criterio de valoración primario fue la incidencia de la cardiopatía coronaria (CC) [definida como infarto de miocardio (IM) no letal, IM silencioso y muerte por CC], y el cáncer de mama invasivo se consideró el resultado adverso primario. Un "índice global" incluyó la primera aparición de CC, cáncer de mama invasivo, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar (EP), cáncer de endometrio (únicamente en el subestudio de EC más MPA), cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte por otras causas. Estos subestudios no evalúan los efectos de tratamiento de reemplazo hormonal en los síntomas menopáusicos.

#### *Subestudio WHI con estrógenos como monoterapia*

El subestudio con estrógenos solos fue suspendido en forma prematura debido a que se observó un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular y se consideró que no se obtendría mayor información de los riesgos y beneficios de los estrógenos solos en las variables principales predeterminadas. No se registraron efectos globales sobre los eventos de enfermedad coronaria (definidos como IM no fatal, IM silente o muerte, debidos a enfermedad coronaria) ni incidencia de cáncer de mama en las mujeres que recibieron estrógenos solos en comparación con el grupo de placebo.

Los resultados de este subestudio con estrógenos solos, que incluyó a 10.739 mujeres (edad promedio de 63 años, rango 50 a 79; 75,3% caucásicas, 15,1% de raza negra, 6,1% hispanoamericanas, 3,6% otras razas) después de un período promedio de seguimiento de 6,8 años se presentan en la tabla 4.

**Tabla 4: Riesgo relativo y absoluto observado en el subestudio de WHI con estrógenos solos.**

Evento	Riesgo relativo EC vs. placebo (ICn del 95% <sup>b</sup> )	EC n=5.310	Placebo n=5.429
		Riesgo absoluto cada 10.000 mujeres por año	
Eventos coronarios <sup>c</sup>	0,95 (0,78 - 1,16)	54	57
<i>Infarto de miocardio no fatal<sup>f</sup></i>	0,91 (0,73 - 1,14)	40	43
<i>Muerte por enfermedad   Coronaria<sup>c</sup></i>	1,01 (0,71 - 1,43)	16	16
Accidente cerebrovascular <sup>c</sup>	1,33 (1,05 - 1,68)	45	33
<i>Isquémico<sup>c</sup></i>	1,55 (1,19 - 2,01)	38	25
Trombosis venosa profunda <sup>c,d</sup>	1,47 (1,06 - 2,06)	23	15
Embolia pulmonar <sup>c</sup>	1,37 (0,90 - 2,07)	14	10
Cáncer de mama invasivo <sup>c</sup>	0,80 (0,62 - 1,04)	28	34
Cáncer colorrectal <sup>e</sup>	1,08 (0,75 - 1,55)	17	16
Fractura de cadera <sup>c</sup>	0,65 (0,45 - 0,94)	12	19
Fracturas vertebrales <sup>c,d</sup>	0,64 (0,44 - 0,93)	11	18
Fracturas de antebrazo / muñecas <sup>c,d</sup>	0,58 (0,47 - 0,72)	35	59
Fracturas totales <sup>c,d</sup>	0,71 (0,64 - 0,80)	144	197
Muerte debida a otras causas <sup>e,f</sup>	1,08 (0,88 - 1,32)	53	50
Mortalidad global <sup>c,d</sup>	1,04 (0,88 - 1,22)	79	75
Índice global <sup>g</sup>	1,02 (0,92 - 1,13)	206	201

---

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

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

<sup>c</sup> Los resultados se basan en datos establecidos en forma central para un seguimiento promedio de 7,1 años.

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

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

<sup>f</sup> Todas las muertes, salvo por cáncer de mama o colorrectal, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar o enfermedad coronaria diagnosticada o probable.

<sup>g</sup> Un subgrupo de eventos se combinaron en un "índice global", definido como la primera aparición de enfermedad coronaria, cáncer de mama invasivo, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, cáncer colorrectal, fractura de cadera, o muerte debido a otras causas.

Con respecto a los resultados incluidos en el "índice global" de la WHI que obtuvo significación estadística, el riesgo excedente absoluto cada 10.000 mujeres por año en el grupo tratado con EC como monoterapia fue de 12 accidentes cerebrovasculares más mientras que la reducción del riesgo absoluto cada 10.000 mujeres por año fue de 7 fracturas de cadera menos.

El riesgo excedente absoluto de eventos incluidos en el "índice global" fue de 5 eventos no significativos cada 10.000 mujeres por año. No hubo diferencias entre los grupos en términos de mortalidad por todas las causas.

Después de un seguimiento promedio de 7,1 años, los resultados adjudicados en forma centralizada respecto de eventos de accidentes cerebrovasculares del subestudio de estrógenos como monoterapia no registraron ninguna diferencia significativa en la distribución según subtipos o gravedad de los accidentes cerebrovasculares, incluidos los accidentes cerebrovasculares letales, en mujeres que recibieron EC como monoterapia en comparación con placebo.

Los estrógenos como monoterapia aumentaron el riesgo de experimentar accidentes cerebrovasculares isquémicos, y este riesgo excedente existió en todos los subgrupos de mujeres examinadas.

La fecha de inicio del tratamiento estrogénico desde el comienzo de la menopausia puede alterar el perfil de riesgo-beneficio global. El subestudio WHI con estrógenos solos estratificado por edad demostró una tendencia no significativa de riesgo reducido para enfermedad coronaria y mortalidad total en comparación con el placebo en mujeres que iniciaron el tratamiento hormonal más cerca de la menopausia que en aquellas que iniciaron el tratamiento más alejado de la menopausia.

#### *Subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI*

El subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI se interrumpió en forma anticipada. De conformidad con la norma de interrupción predefinida, después de un seguimiento promedio de 5,6 años de tratamiento, el aumento en el riesgo de cáncer de mama invasivo y eventos cardiovasculares superó los beneficios especificados que se incluyeron en el "índice global". El riesgo excedente absoluto de eventos incluidos en el "índice global" fue de 19 cada 10.000 mujeres por año.

Con respecto a los resultados incluidos en el "índice global" de la WHI que alcanzaron una significación estadística después de 5,6 años de seguimiento, los riesgos excedentes absolutos cada 10.000 mujeres por año en el grupo tratado con EC más AMP fueron de 7 eventos CC más, 8 accidentes cerebrovasculares más, 10 EP más y 8 cánceres de mama invasivos más, mientras que las reducciones del riesgo absoluto cada 10.000 mujeres por año fueron de 6 cánceres colorrectales menos y 5 fracturas de cadera menos.

Los resultados del subestudio de EC más AMP, que incluyó a 16.608 mujeres (edad promedio de 63 años, rango de 50 a 79; 83,9% blancas, 6,8% afroamericanas, 5,5% hispanas, 3,9% de otro origen étnico), se presentan en la Tabla 5. Estos resultados reflejan datos adjudicados en forma centralizada después de un seguimiento promedio de 5,6 años.

**Tabla 5: Riesgo relativo y absoluto observado en el subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI en un promedio de 5,6 años.**

Evento	Riesgo relativo EC en comp. con Placebo (nIC <sup>c</sup> del 95%)	Placebo n=8506	EC n=8102
		Riesgo absoluto cada 10.000 mujeres por año	
Eventos de CC	1,23 (0,99–1,53)	41	34
<i>IM no letal</i>	1,28 (1,00–1,63)	31	25
<i>Muerte por CC</i>	1,10 (0,70–1,75)	8	8
Accidente cerebrovascular	1,31 (1,03–1,68)	33	25
<i>Isquémico</i>	1,44 (1,09–1,90)	26	18
Trombosis venosa profunda <sup>d</sup>	1,95 (1,43–2,67)	26	13
Embolia pulmonar	2,13 (1,45–3,11)	18	8
Cáncer de mama invasivo <sup>e</sup>	1,24 (1,01–1,54)	41	33
Cáncer colorrectal	0,61 (0,42–0,87)	10	16
Cáncer de endometrio <sup>d</sup>	0,81 (0,48–1,36)	6	7
Cáncer de cuello uterino <sup>d</sup>	1,44 (0,47–4,42)	2	1
Fractura de cadera	0,67 (0,47–0,96)	11	16
Fracturas vertebrales <sup>d</sup>	0,65 (0,46–0,92)	11	17
Fracturas del antebrazo / de la muñeca <sup>d</sup>	0,71 (0,59–0,85)	44	62
Fracturas totales <sup>d</sup>	0,76 (0,69–0,83)	152	199
Mortalidad general <sup>f</sup>	1,00 (0,83–1,19)	52	52
Índice global <sup>g</sup>	1,13 (1,02–1,25)	184	165

a- Adaptado de numerosas publicaciones de la WHI. Las publicaciones de la WHI pueden encontrarse en [www.nhlbi.nih.gov/whi](http://www.nhlbi.nih.gov/whi).

b- Los resultados se basan en los datos adjudicados en forma centralizada.

c- Los intervalos de confianza nominales sin ajustar según múltiples perspectivas y múltiples comparaciones.

d- No se incluyó en el "índice global".

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

f- Todas las muertes, salvo a causa de cáncer de mama o colorrectal, CC definida o probable, EP o trastorno cerebrovascular.

g- Se combinó un subconjunto de los eventos en un "índice global", definido como la primera aparición de eventos de CC, cáncer de mama invasivo, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte por otras causas.

El momento del inicio del tratamiento con estrógenos más progestágenos en relación con el comienzo de la menopausia puede afectar el perfil de riesgo-beneficio general. El subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI estratificado según la edad presentó una tendencia no significativa en mujeres de 50 a 59 años, hacia una reducción del riesgo de mortalidad general.

### **Estudio Memoria de la Iniciativa para la salud de la Mujer (Women's Health Initiative Memory Study)**

En el Estudio Memoria de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (*Women's Health Initiative Memory Study* – WHIMS) con estrógenos solos, un subestudio de WHI, se distribuyó en forma aleatoria a una población de 2947 mujeres hysterectomizadas entre 65 y 79 años para recibir EC (0,625 mg diarios) o placebo. El riesgo relativo de demencia probable en el grupo tratado con estrógenos conjugados solos versus placebo fue de 1,49 (IC 95% de 0,83–2,66). El riesgo absoluto de demencia probable en el grupo de estrógenos conjugados solos versus placebo fue de 37 versus 25 casos cada 10.000 mujeres por año.

Tal como se define en este estudio, la demencia probable incluyó la 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 grupo de tratamiento y en el de placebo fue la enfermedad de Alzheimer. Debido a que el estudio se realizó en mujeres entre 65-79 años, se desconoce si estos hallazgos se aplican a las mujeres posmenopáusicas más jóvenes (ver *Advertencias, Demencia Probable y Precauciones, Empleo en geriatría*).

En el subestudio WHIMS de estrógenos más progestágenos se inscribió a 4532 mujeres posmenopáusicas predominantemente sanas de 65 años y mayores (el 47% de 65 o 69 años; el 35% de 70 a 74 años; el 18% de 75 años o más) para evaluar los efectos de la administración

de EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) diarios sobre la incidencia de la demencia probable (resultado primario) en comparación con placebo.

Después de un seguimiento promedio de 4 años, el riesgo relativo de demencia probable respecto de EC más AMP en comparación con placebo fue de 2,05 (IC del 95% 1,21-3,48). El riesgo absoluto de demencia probable en relación con EC más AMP en comparación con placebo fue de 45 en comparación con 22 cada 10.000 mujeres por año. Tal como se define en este estudio, la demencia probable incluyó la EA, la DVa y tipos mixtos (que tienen características tanto de EA como de DVa). La clasificación más común de la demencia probable tanto del grupo de tratamiento como del grupo de placebo fue EA. Dado que el subestudio se realizó en mujeres de 65 a 79 años, se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

Cuando los datos de las dos poblaciones se combinaron, tal como se planificó en el protocolo del WHIMS, el riesgo relativo general de demencia probable registrado fue de 1,76 (IC del 95% 1,19-2,60).

Las diferencias entre grupos se manifestaron en el primer año de tratamiento. Se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas jóvenes (ver *Advertencias, Demencia Probable* y *Precauciones, Empleo en geriatría*).

## **FARMACOCINETICA**

### **Absorción**

Los estrógenos conjugados son solubles en agua y bien absorbidos del tracto gastrointestinal después de la liberación de la formulación de la droga. La gragea de EC libera estrógenos conjugados lentamente durante varias horas. La concentración plasmática máxima se alcanza en alrededor de 6-10 horas después de la administración de la gragea de EC. Los estrógenos se eliminan generalmente en forma casi paralela con vidas medias que oscilan entre 10 y 20 horas, cuando se corrigen de acuerdo con las concentraciones endógenas según sea necesario.

### **Distribución**

La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente en el organismo y en general se hallan en concentraciones más elevadas en los órganos de actuación de las hormonas sexuales. Los estrógenos circulan en la sangre en su mayor parte unidos a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina.

### **Metabolismo**

Los estrógenos exógenos se metabolizan en la misma forma que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. Estas transformaciones tienen lugar principalmente en el hígado. El estradiol es convertido en forma reversible en estrona y ambos son convertidos en estriol, que es el principal metabolito urinario. Los estrógenos también sufren recirculación enterohepática a través de la conjugación de glucurónidos y sulfatos en el hígado, secreción biliar de conjugados en el intestino, e hidrólisis en el intestino seguida de reabsorción. Las mujeres posmenopáusicas presentan una proporción significativa de estrógenos circulantes como conjugados de sulfato, especialmente sulfato de estrona, que actúa como reservorio circulante para la formación de estrógenos más activos.

### **Excreción**

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

### **Uso en Poblaciones Especiales**

No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en poblaciones especiales, tales como pacientes con insuficiencia renal o hepática.

## **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**

Deberá elegirse la menor dosis que pueda controlar los síntomas y, la medicación debe ser discontinuada lo antes posible. Los pacientes deben evaluarse periódicamente para determinar si el tratamiento de los síntomas aún es necesario.

El ajuste de la dosis puede realizarse sobre la base de la respuesta individual del paciente.

En general, cuando se recetan estrógenos a una mujer posmenopáusicas que conserva el útero, también debe considerarse la posibilidad de administrar progestágenos para reducir el riesgo de cáncer de endometrio (ver *Advertencias, Tumores malignos*).

.

Es un estudio de 52 semanas que empleó únicamente 0,5 g de Premarin crema vaginal (PCV) (en ausencia de un progestágeno) dos veces por semana o tres semanas de tratamiento y una semana sin medicación, no se observó hiperplasia o carcinoma de endometrio.

Dado que se administran progestágenos para proteger a las mujeres contra cambios hiperplásicos endometriales, es posible que las pacientes que se hayan realizado una histerectomía no requieran progestágenos adicionales. En algunos casos, es posible que las mujeres que se realizaron histerectomía con antecedentes de endometriosis necesiten progestágenos (ver *Precauciones, Exacerbación de otros trastornos*).

*Tratamiento de la atrofia vulvovaginal:*

Dosis habitual: ½ a 2 gramos diarios, administrados por vía intravaginal o tópica, según la gravedad de la patología. En general, las mujeres deben comenzar con la concentración posológica 0,5 g. Para intentar la discontinuación o disminución de esta medicación se deberá tomar un intervalo de 3 a 6 meses.

*Tratamiento de la dispareunia, un síntoma de atrofia vulvar y vaginal, a causa de la menopausia:*

Premarin crema vaginal (0,5 g) se administra por vía intravaginal en un régimen continuo dos veces por semana (p.ej., lunes y jueves) o en un régimen cíclico diario de 21 días de tratamiento seguido de 7 días fuera del tratamiento (sin administración de Premarin).

*Dosis omitida:* Si el paciente olvida aplicarse una dosis, debe aplicársela lo antes posible. El paciente no debe usar el doble de su dosis habitual para compensar las aplicaciones omitidas.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Embarazo conocido o sospechado (ver *Embarazo*).
- Sangrado uterino anormal no diagnosticado.
- Cáncer de mama diagnosticado sospechado o con antecedentes.
- Neoplasia estrógeno-dependiente diagnosticada o sospechada (por ejemplo, cáncer de endometrio, hiperplasia endometrial).
- Presencia o antecedentes de tromboembolia arterial (tales como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) o tromboembolia venosa (tales como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Reacción anafiláctica o angioedema diagnosticado después del tratamiento con Premarin crema vaginal.
- Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica.
- Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo, deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Hipersensibilidad conocida o sospechada a sus componentes.

## **ADVERTENCIAS:**

### **Monoterapia con estrógenos**

#### **Cáncer de endometrio**

En mujeres que conservan el útero y utilizan estrógenos sin oposición, hay un mayor riesgo de cáncer de endometrio. Se ha demostrado que agregar progestágenos al tratamiento con estrógenos reduce el riesgo de hiperplasia endometrial, que puede ser un precursor del cáncer endometrial. Se debe tomar medidas diagnósticas adecuadas, incluida la extracción de muestras dirigidas o aleatorias cuando se indique, para descartar neoplasias malignas en mujeres posmenopáusicas con sangrado genital anormal persistente o recurrente.

#### **Riesgo cardiovascular y demencia probable**

El tratamiento con estrógenos como monoterapia no debe usarse para la prevención de la enfermedad cardiovascular ni de la demencia.

En el subestudio de estrógenos como monoterapia de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (Women's Health Initiative, WHI) se registró un aumento en los riesgos de accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda (TVP) en mujeres posmenopáusicas (de 50 a 79 años) durante 7,1 años de tratamiento con estrógenos conjugados (EC) orales diarios (0,625 mg), en relación con placebo (ver *Advertencias y Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

En el Estudio Memoria de la WHI (WHI Memory Study, WHIMS) de estrógenos como monoterapia, un subestudio de la WHI, se registró un mayor riesgo de desarrollar demencia probable en mujeres posmenopáusicas de 65 años o mayores durante 5,2 años de tratamiento con EC (0,625 mg) a diario como monoterapia, en relación con el placebo. Se desconoce si este hallazgo se aplica a mujeres posmenopáusicas jóvenes (ver *Advertencias y Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

En ausencia de datos comparativos, se debe suponer que estos riesgos son similares para otras dosis de EC y otras formas posológicas de estrógenos.

Los estrógenos con o sin progestágenos deben recetarse en las dosis más bajas eficaces y por la duración más baja que se corresponda con los objetivos del tratamiento y el riesgo para la mujer en particular.

### **Tratamiento con estrógenos más progestágenos**

#### **Riesgo cardiovascular y demencia probable**

Los estrógenos y progestágenos no deben ser usados para la prevención de enfermedades cardiovasculares o demencia.

El Women's Health Initiative (WHI) reportó un incremento de riesgos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cáncer de mama invasivo, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda en mujeres posmenopáusicas tratadas durante 5,6 años con EC (0,625 mg) combinados con AMP (2,5 mg) en relación a las tratadas con placebo.

En el WHIMS de estrógeno más progestágenos, un subestudio de la WHI, se registró un mayor riesgo de desarrollar demencia probable en mujeres posmenopáusicas de 65 años o más durante 4 años de tratamiento con EC (0,625 mg) a diario en combinación con AMP (2,5 mg), en relación con el placebo. Se desconoce si este hallazgo se aplica a mujeres posmenopáusicas jóvenes (ver *Advertencias y Farmacodinamia - Eficacia clínica*).

#### **Cáncer de mama**

El subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI también demostró un aumento del riesgo de cáncer de mama invasivo (ver *Advertencias y Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

Otras dosis de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona y otras combinaciones de estrógenos y progestágenos no fueron estudiadas en el WHI y en ausencia de datos comparables, estos riesgos deben ser asumidos como similares. A causa de estos riesgos, los estrógenos y progestágenos deben ser prescritos en las dosis efectivas más bajas y durante períodos cortos de tratamiento, consistentes con los propósitos del tratamiento y los riesgos individuales de cada paciente.

## **General**

### **Riesgo de absorción sistémica**

Puede producirse absorción sistémica con el empleo de la crema vaginal de estrógenos conjugados. Se deberán tener en cuenta las advertencias y precauciones asociadas con el tratamiento oral con estrógenos conjugados (ver *Reacciones Adversas*).

**Tratamiento combinado de estrógenos y progestágenos:** Incorporación de progestágenos cuando una mujer no ha tenido una histerectomía:

En los estudios de la incorporación de progestágenos durante 10 o más días de un ciclo de administración de estrógenos, o a diario con estrógenos en un régimen continuo, se ha registrado una menor incidencia de hiperplasia endometrial que se induciría mediante tratamiento con estrógenos como monoterapia. Es posible que la hiperplasia endometrial sea un precursor del cáncer endometrial.

Sin embargo, hay riesgos posibles que pueden estar asociados con el uso de progestágenos más estrógenos en comparación con regímenes de estrógenos como monoterapia. Estos incluyeron un mayor riesgo de cáncer de mama.

### **Riesgo cardiovascular**

La TE ha sido asociada con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda (TVP).

Se ha registrado un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular, TVP, embolia pulmonar e infarto de miocardio con el tratamiento con estrógenos más progestágenos.

Si se produce o se sospecha que puede producirse cualquiera de estos eventos, el tratamiento con estrógenos con o sin progestágenos debe interrumpirse de inmediato.

Es posible que los pacientes que tienen riesgo de desarrollar migrañas con aura corran riesgo de experimentar un accidente cerebrovascular isquémico, y deben mantenerse en atenta observación.

Los factores de riesgo de enfermedad arterial vascular (p.ej., hipertensión, diabetes mellitus, uso de tabaco, hipercolesterolemia y obesidad) y/o tromboembolia venosa (TEV) (p.ej., antecedentes personales o antecedentes familiares de TEV, obesidad y lupus eritematoso sistémico) deben monitorearse adecuadamente.

### **Accidente cerebrovascular**

En el subestudio de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (*Women's Health Initiative - WHI*) con sólo estrógenos se informó de un mayor riesgo estadísticamente significativo de accidente cerebrovascular en las mujeres (50 a 79 años) que recibieron sólo estrógenos en comparación con las mujeres del mismo grupo etario que recibieron placebo (45 versus 33 cada 10.000 mujeres por año). El aumento del riesgo se observó en el primer año y persistió.

Los análisis de subgrupos de mujeres entre 50 y 59 años, sugieren que no hubo aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular, para las mujeres que reciben EC (0,625 mg) como monoterapia en comparación con las que reciben placebo (18 en comparación con 21 cada 10.000 mujeres por año). En presencia o sospecha de accidente cerebrovascular, deberá suspenderse inmediatamente la administración de estrógenos como monoterapia (ver *Farmacodinamia - Eficacia clínica*).

Los análisis de subgrupos de mujeres de 50 a 59 años no sugieren un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular para las mujeres que reciben EC (0,625 mg) solos en comparación con las que reciben placebo (18 en comparación con 21 cada 10.000 mujeres por año).

En el subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI, se registró un aumento significativo desde el punto de vista estadístico del riesgo de accidente cerebrovascular informado en mujeres (50 a 79 años) que recibieron EC diarios (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) en comparación con las mujeres del mismo grupo etario que recibieron placebo (33 en comparación con 25 cada 10.000 mujeres por año). Se demostró un aumento en el riesgo después del primer año, y dicho aumento persistió. En presencia o sospecha de accidente cerebrovascular, deberá suspenderse inmediatamente la administración de estrógenos más AMP.

### **Cardiopatía coronaria**

En el subestudio de estrógenos como monoterapia de la WHI, no se registró ningún efecto general en los eventos de cardiopatía coronaria (CC) (definidos como IM no letal, IM silencioso o muerte por CC) en las mujeres que recibieron estrógenos como monoterapia en comparación con placebo (ver *Farmacodinamia - Eficacia clínica*).

Los análisis de subgrupos de mujeres de 50 a 59 años de edad sugieren una reducción no significativa desde el punto de vista estadístico en los eventos de CC (EC solos 0,625 mg, en LLD\_Arg\_CDSv28.0 & 29.0\_30May2014 & 15Apr2015\_v1

comparación con placebo) en mujeres de menos de 10 años desde la menopausia (8 en comparación con 16 cada 10.000 mujeres por año).

En el subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI, no se registró un aumento significativo desde el punto de vista estadístico en los eventos reportados de CC en mujeres que recibieron EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) en comparación con placebo (41 en comparación con 34 cada 10.000 mujeres por año). Se demostró un aumento en el riesgo relativo en el primer año, y se registró una tendencia hacia un riesgo relativo descendente en los años 2 a 5 (ver *Farmacodinamia - Eficacia clínica*).

En las mujeres posmenopáusicas con cardiopatía documentada (n=2763, edad promedio 66,7 años), en un estudio clínico controlado de prevención secundaria de enfermedad cardiovascular (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study; HERS), el tratamiento con EC diarios (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) no demostró beneficios cardiovasculares. Durante un seguimiento promedio de 4,1 años, el tratamiento con EC más AMP no redujo la tasa global de eventos de CC en mujeres posmenopáusicas con cardiopatías coronarias establecidas. Hubo más eventos de CC en el grupo tratado con EC más AMP que en el grupo de placebo en el año uno, pero no durante los años posteriores. Dos mil trescientos veintiuna (2321) mujeres del estudio HERS original aceptaron participar en una extensión abierta de HERS: HERS II. El seguimiento promedio de HERS II fueron 2,7 años adicionales, durante un total de 6,8 años en general. Las tasas de eventos de CC fueron similares entre mujeres en el grupo de EC más AMP y en el grupo de placebo en HERS, HERS II, y en general.

### **Tromboembolia venosa**

En el subestudio de WHI con estrógenos solos, el aumento del riesgo de trombosis venosa profunda se informó como estadísticamente significativo (23 versus 15 cada 10.000 mujeres por año). Se comunicó un aumento del riesgo de embolia pulmonar si bien no alcanzó significación estadística. El aumento del riesgo de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se manifestó durante los primeros dos años (30 versus 22 cada 10.000 mujeres por año). En presencia o sospecha de tromboembolia venosa, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con estrógenos como monoterapia (ver *Farmacodinamia - Eficacia clínica*).

En el subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI, se registró una tasa significativa desde el punto de vista estadístico 2 veces mayor en la TEV en mujeres que recibieron EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) diarios en comparación con placebo (35 en comparación con 17 cada 10.000 mujeres por año). También se demostraron aumentos significativos desde el punto de vista estadístico en el riesgo, tanto de TVP (26 en comparación con 13 cada 10.000 mujeres por año) como EP (18 en comparación con 8 cada 10.000 mujeres por año). Se demostró un aumento en el riesgo después del primer año, y dicho aumento persistió.

En presencia o sospecha de tromboembolia venosa, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con estrógenos más AMP (ver *Farmacodinamia - Eficacia clínica*).

Si fuera posible, deberá suspenderse la administración de estrógenos por lo menos 4 a 6 semanas antes de un procedimiento quirúrgico asociado con un mayor riesgo de tromboembolia o durante períodos prolongados de inmovilización.

### **Tumores malignos**

#### **➤ Cáncer de endometrio**

La administración de estrógenos solos en mujeres con útero intacto ha sido asociada con un mayor riesgo de carcinoma de endometrio (ver *Precauciones, Exacerbación de otros trastornos y Farmacodinamia - Eficacia clínica*).

El riesgo de cáncer de endometrio registrado entre las pacientes que utilizan estrógenos solos es de aproximadamente 2 a 12 veces superior al de las no tratadas y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos empleada. El mayor riesgo parece estar asociado con el uso prolongado, que aumenta 15 a 24 veces cuando se emplean durante 5 a 10 años o más, y este riesgo ha demostrado persistir durante 8 a 15 años después de la suspensión de la estrogenoterapia.

Es importante el control clínico de las pacientes que toman estrógenos o combinaciones de estrógenos más progestágenos. Deberán adoptarse medidas diagnósticas adecuadas, incluida la extracción de muestras dirigidas o aleatorias cuando se indique para descartar neoplasias en mujeres posmenopáusicas con sangrado genital anormal no diagnosticado persistente o recurrente. No hay pruebas que indiquen que el uso de estrógenos naturales de lugar a un perfil de riesgo endometrial diferente del de los estrógenos sintéticos con una dosis estrogénica equivalente. El agregado de un progestágeno al tratamiento estrogénico posmenopáusico ha

demostrado reducir el riesgo de hiperplasia endometrial, que puede ser un precursor del cáncer de endometrio (ver *Advertencias, Generales*).

➤ **Cáncer de mama**

Los estudios que emplearon estrógenos en mujeres posmenopáusicas informaron resultados contradictorios respecto del riesgo de cáncer de mama. El estudio clínico aleatorizado más importante que proporcionó información sobre este tema es el *Women's Health Initiative (WHI)* (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

En el subestudio de WHI con sólo estrógenos, luego de un seguimiento promedio de 7,1 años, el tratamiento con estrógenos conjugados solos no estuvo asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo.

El estudio clínico aleatorizado más importante que proporcionó información sobre el cáncer de mama en usuarios de estrógenos más progestágenos es el subestudio de la WHI de administración diaria de EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg). Después de un seguimiento medio de 5,6 años, el subestudio de estrógenos más progestágenos registró un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres que tomaban EC más AMP diarios. En este subestudio, se registró un uso previo de estrógenos como monoterapia o de estrógenos más progestágenos en el 26% de las mujeres. El riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1,24, y el riesgo absoluto fue de 41 en comparación con 33 casos cada 10.000 mujeres por año, respecto de EC más AMP en comparación con placebo. Entre las mujeres que registraron un uso previo de tratamiento hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1,86, y el riesgo absoluto fue de 46 en comparación con 25 casos cada 10.000 mujeres por año, respecto de EC más AMP en comparación con placebo. Entre las mujeres que registraron no haber usado tratamientos hormonales previamente, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1,09, y el riesgo absoluto fue de 40 en comparación con 36 casos cada 10.000 mujeres por año, respecto de EC más AMP en comparación con placebo. En el mismo subestudio, los cánceres de mama invasivos fueron más grandes, tenían más probabilidades de tener ganglios positivos, y fueron diagnosticados en un estadio más avanzado en el grupo de EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) en comparación con el grupo de placebo. Fueron poco frecuentes los casos de cáncer metastásico, sin diferencia aparente entre los dos grupos. Otros factores pronósticos, como subtipo histológico, grado y estado de los receptores hormonales no difirieron entre los grupos (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

Consistentemente con el estudio clínico de la WHI, en estudios de observación también se ha registrado un aumento en el riesgo de cáncer de mama respecto del tratamiento con estrógenos más progestágenos, y un aumento menor del riesgo respecto del tratamiento con estrógenos como monoterapia, después de varios años de uso.

Este riesgo aumenta con la duración del tratamiento y pareció retornar al valor basal en el transcurso de alrededor de 5 años después de suspender el tratamiento (sólo los estudios de observación tienen considerables datos sobre el riesgo después de la suspensión).

Los estudios de observación también sugieren que el riesgo de cáncer de mama fue mayor, y se manifestó más temprano, con el tratamiento con estrógenos más progestágenos en comparación con estrógenos como monoterapia. No obstante, estos estudios no han detectado una variación significativa en el riesgo de cáncer de mama entre diferentes combinaciones, dosis o vías de administración de estrógenos más progestágenos.

Se ha informado que el empleo de estrógenos solos o en combinación con progestágenos aumenta el resultado de mamografías anormales que necesitan evaluación ulterior.

Todas las mujeres deberían realizarse exámenes mamarios en forma anual con un proveedor de atención médica y realizarse autoexámenes mamarios mensuales. Además, las mamografías deben programarse sobre la base de la edad del paciente, los factores de riesgo y los resultados de mamografías previas.

➤ **Cáncer de ovario**

El subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI registró un aumento en el riesgo de cáncer de ovario que no fue significativo desde el punto de vista estadístico. Después de un seguimiento promedio de 5,6 años, el riesgo relativo de cáncer de ovario en relación con EC más MPA en comparación con placebo fue de 1,58 (IC del 95% 0,77–3,24). El riesgo absoluto de EC más MPA en comparación con placebo fue de 4 en comparación con 3 casos cada 10.000 mujeres por año. En algunos estudios epidemiológicos, el uso de productos estrogénicos como monoterapia, en particular, durante 5 años o más, se ha asociado con un aumento en el riesgo de cáncer de ovario. No obstante, la duración de la exposición asociada con el aumento en el riesgo no es uniforme en todos los estudios epidemiológicos y algunos no registran asociación.

**Demencia probable**

Un subestudio del Estudio Memoria de la Iniciativa para la Salud de la Mujer [*Women's Health Initiative Memory Study – WHIMS*], un subestudio de WHI, realizado en una población de 2.947 LLD\_Arg\_CDSv28.0 & 29.0\_30May2014 & 15Apr2015\_v1

mujeres con histerectomía, de 65 a 79 años, las pacientes se aleatorizaron a EC (0,625 mg) solos o placebo diarios.

Después de un seguimiento promedio de 5,2 años, 28 mujeres en el grupo de estrógenos como monoterapia y 19 mujeres en el grupo de placebo tuvieron diagnósticos de demencia probable. El riesgo relativo de demencia probable en relación con EC como monoterapia en comparación con placebo fue de 1,49 (IC del 95% 0,83-2,66). El riesgo absoluto de demencia probable en relación con EC más AMP en comparación con placebo fue de 37 en comparación con 25 casos cada 10,000 mujeres por año (ver *Precauciones, Empleo en geriatría y Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

En el subestudio de WHI de estrógenos más progestágenos WHIMS una población de 4.532 mujeres posmenopáusicas de 65 a 79 años se aleatorizó a EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) o placebo diarios.

Después de un seguimiento promedio de 4 años, 40 mujeres en el grupo de EC más AMP y 21 mujeres en el grupo de placebo tuvieron diagnósticos de demencia probable. El riesgo relativo de demencia probable en relación con EC más AMP en comparación con placebo fue de 2,05 (IC del 95% 1,21-3,48). El riesgo absoluto de demencia probable en relación con EC más AMP en comparación con placebo fue de 45 en comparación con 22 casos cada 10.000 mujeres por año (ver *Precauciones, Empleo en geriatría y Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

Cuando los datos de las dos poblaciones se combinaron, tal como se planificó en el protocolo del WHIMS, el riesgo relativo general de demencia probable registrado fue de 1,76 (IC del 95% 1,19-2,60). Dado que ambos estudios se realizaron en mujeres de 65 a 79 años, se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes (ver *Precauciones, Empleo en geriatría*).

### **Colecistopatía**

Se ha informado que el riesgo de enfermedad vesicular que requiere cirugía es de 2 a 4 veces mayor en las mujeres tratadas con estrogenoterapia.

### **Anormalidades visuales**

Se han comunicado casos de trombosis vascular retiniana en mujeres tratadas con estrógenos. En presencia de pérdida repentina parcial o completa de la visión o repentina aparición de proptosis, diplopía o migraña, se deberá interrumpir el tratamiento y evaluar la causa. Si el examen oftalmológico revelara papiledema o lesiones retinovasculares, deberá suspenderse el tratamiento.

### **Hipercalcemia**

La administración de estrógenos puede derivar en hipercalcemia severa en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas. En estos casos, se deberá interrumpir la medicación e instituir las medidas correspondientes para reducir el nivel sérico de calcio.

### **Sistema inmunitario**

#### ***Reacción anafiláctica y angioedema***

Se han informado casos de anafilaxia después de la comercialización, que se desarrollaron de minutos a horas después de tomar Premarin y requirieron tratamiento médico de emergencia. Se ha presentado compromiso cutáneo (urticaria, prurito, hinchazón en labios-lengua-rostro) y en las vías respiratorias (compromiso respiratorio) o bien en el tubo digestivo (dolor abdominal, vómitos).

Se ha producido angioedema que afectó la lengua, la laringe, el rostro, las manos y los pies, que requirieron intervención médica en pacientes que tomaron Premarin después de su comercialización. Si el angioedema afecta la lengua, la glotis o la laringe, puede producirse una obstrucción de las vías respiratorias. Los pacientes que desarrollen una reacción anafiláctica con o sin angioedema después del tratamiento con Premarin no deben recibir Premarin de nuevo.

#### ***Angioedema hereditario***

Los estrógenos exógenos pueden exacerbar los síntomas de angioedema en las mujeres con angioedema hereditario.

### **PRECAUCIONES**

#### **Retención hídrica**

Debido a que los estrógenos puede producir cierto grado de retención de líquidos, cuando se receten estrógenos solos deberá mantenerse estrecha vigilancia de las pacientes con afecciones que pudieran verse comprometidas por este factor, tales como insuficiencia cardíaca o renal.

### **Hipertrigliceridemia**

En el Estudio de la Salud y Osteoporosis, Progestágenos y Estrógenos (HOPE – *Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen*), el aumento porcentual medio desde el basal en los triglicéridos séricos después de un año de tratamiento con 0,625 mg, 0,45 mg y 0,3 mg de EC versus placebo fue de 34,2, 30,2, 25,0 y 10,8, respectivamente.

Se recomienda precaución en pacientes con hipertrigliceridemia preexistente dado que con la estrogenoterapia se han informado casos aislados de una marcada elevación de los triglicéridos en plasma y consecuente pancreatitis en esta población.

### **Insuficiencia hepática y/o antecedentes de ictericia colestásica**

Los estrógenos pueden ser pobremente metabolizados en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de ictericia colestásica asociada con el empleo previo de estrógenos o con el embarazo y, en caso de recurrencia de la enfermedad, suspender la medicación.

### **Elevación de la presión arterial**

Un reducido número de casos individuales atribuyó el aumento significativo de la presión arterial durante la estrogenoterapia debido a reacciones idiosincrásicas a los estrógenos. En un amplio estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo no se observó un efecto generalizado de la estrogenoterapia sobre la presión arterial.

### **Exacerbación de otros trastornos**

La terapia estrogénica puede provocar exacerbación del asma, epilepsia, migraña con o sin aura, diabetes mellitus, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos, en consecuencia, deberá emplearse con precaución en mujeres con dichas afecciones.

La estrogenoterapia puede exacerbar la endometriosis. Deberá considerarse el agregado de un progestágeno en mujeres con histerectomía que presente endometriosis residual, debido a que se ha notificado transformación maligna después del tratamiento con estrógenos solos.

### **Hipocalcemia**

Los estrógenos deberán administrarse con precaución en pacientes con hipoparatiroidismo ya que los mismos pueden predisponer a una hipocalcemia severa.

### **Hipotiroidismo**

La administración de estrógenos provoca un aumento en los niveles de globulina fijadora de tiroxina (TBG). Las pacientes con función tiroidea normal pueden compensar el aumento en los niveles de TBG con la generación de más hormonas tiroideas, que permiten mantener concentraciones séricas libres de T4 y T3 en el rango normal. Las pacientes bajo tratamiento de reemplazo hormonal tiroideo podrán requerir mayores dosis de hormonas tiroideas a los efectos de mantener los niveles de hormonas tiroideas libres dentro del límite aceptable. Estas pacientes deben revisar su función tiroidea a fin de mantener los niveles de hormonas tiroideas libres dentro de un rango aceptable (ver *Interacciones con pruebas de laboratorio*).

### **Controles de laboratorio**

No se ha demostrado que los niveles séricos de la hormona folículo estimulante (FSH) y de estradiol sean útiles en el tratamiento de los síntomas de moderados a graves de atrofia vulvar y vaginal.

### **Preservativos de látex**

Premarin crema vaginal de EC ha demostrado reducir la eficacia de los preservativos de látex. Deberá considerarse la posibilidad de que la crema vaginal de EC pueda reducir o contribuir al fracaso de los preservativos o diafragmas o capuchón cervical de látex o goma.

### **Carcinogénesis, Mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

La administración continua a largo plazo de estrógenos naturales y sintéticos de determinadas especies animales aumenta la frecuencia de carcinomas de mama, útero, cuello uterino, vagina, testículos e hígado.

### **Embarazo**

No debe administrarse estrógenos durante el embarazo (ver *Contraindicaciones*).

Si ocurriera embarazo durante la medicación con estrógenos, se debe discontinuar el tratamiento inmediatamente.

## **Lactancia**

Premarin no debe administrarse durante la lactancia. La administración de estrógenos a mujeres en período de lactancia ha demostrado reducir la cantidad y calidad de la leche materna. Se han identificado cantidades detectables de estrógenos en la leche de madres que recibieron el medicamento. Se recomienda precaución cuando se administren estrógenos durante la lactancia.

## **Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinarias**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y operar maquinarias

## **Empleo en pediatría**

No se han llevado a cabo estudios clínicos en la población pediátrica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la terapia de reemplazo estrogénico en pacientes pediátricos salvo para inducir la pubertad en adolescentes con algunas formas de retraso puberal. La estrogenoterapia en niñas prepuberales también induce desarrollo prematuro de las mamas y cornificación vaginal, y puede inducir sangrado uterino.

Debido a que dosis elevadas y repetidas de estrógenos durante un período prolongado han demostrado acelerar el cierre epifisario, el tratamiento hormonal no deberá comenzar antes de que se haya producido dicho cierre para no comprometer el crecimiento final.

La crema vaginal de estrógenos conjugados no está indicada en niños.

## **Empleo en geriatría**

No se han incluido cantidades de mujeres geriátricas en estudios clínicos en los que se utilizó la Premarin crema vaginal que fueran suficientes como para determinar si las personas de más de 65 años difieren de las pacientes más jóvenes en su respuesta a Premarin crema vaginal.

### *Estudios de la Iniciativa para la Salud de la Mujer*

El subestudio del estudio *Women's Health Initiative (WHI)* con estrógenos solos informó un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en las mujeres posmenopáusicas de 65 años o mayores en comparación con el placebo.

En el subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI (EC 0,625 mg diarios más AMP 2,5 mg versus placebo), hubo un riesgo relativo mayor de accidente cerebrovascular no letal y cáncer de mama invasivo en mujeres mayores de 65 años (ver *Advertencias, Riesgo cardiovascular y Farmacodinamia – Eficacia Clínica*).

### *Estudio Memoria de la Iniciativa para la Salud de la Mujer*

Un subestudio del Estudio Memoria de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (*Women's Health Initiative Memory Study, WHIMS*), un subestudio de WHI llevado a cabo en mujeres de 65 a 79 años, registró un mayor riesgo de desarrollar demencia probable en mujeres que recibieron estrógenos como monoterapia o estrógenos más progestágenos en comparación con el placebo (ver *Advertencias, Demencia Probable y Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

Dado que ambos subestudios se realizaron en mujeres de 65 a 79 años, se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

## **INTERACCIONES**

No se han realizado estudios de interacción de Premarin crema vaginal con otras drogas.

Los datos de un estudio de interacción farmacológica con estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona indican que la biodisponibilidad farmacocinética de ambas drogas no se ve alterada cuando se administran en forma concomitante. No se han llevado a cabo otros estudios clínicos de interacción droga-droga con estrógenos conjugados.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que los estrógenos son parcialmente metabolizados por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden alterar el metabolismo de los estrógenos. Los inductores de CYP3A4, tales como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y, en consecuencia, pueden reducir sus efectos terapéuticos y/o alterar el perfil de sangrado uterino. Los inhibidores de CYP3A4 tales como cimetidina, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y el jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y generar efectos adversos.

## **INTERACCIONES CON PRUEBAS DIAGNOSTICAS Y DE LABORATORIO**

### ***Interacciones con análisis de laboratorio***

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

Los estrógenos elevan la globulina conjugadora de tiroxina (TBG) aumentando la concentración total de las hormonas tiroideas circulantes, según la determinación por yodo fijado a proteínas (PBI), niveles de T4 por columna o radioinmunoensayo o niveles de T3 por radioinmunoensayo. La captación de resinas por la T3 disminuye, reflejando la elevación de la TBG. La concentración de T4 libre y T3 libre se mantiene inalterada.

Otras proteínas transportadoras pueden estar elevadas en suero, como por ejemplo, la globulina fijadora de corticosteroides (CBG), globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) produciendo una elevación de los niveles circulantes de los corticosteroides y esteroides sexuales respectivamente. La concentración de las hormonas libres o biológicamente activas puede disminuir. Otras proteínas plasmáticas pueden estar elevadas (angiotensinógeno/sustrato de renina, alfa<sub>1</sub>-antitripsina, ceruloplasmina).

Concentraciones plasmáticas elevadas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y subfracción HDL<sub>2</sub>, niveles reducidos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), niveles aumentados de triglicéridos.

Alteración de la tolerancia a la glucosa.

La respuesta a la metirapona puede disminuir.

## REACCIONES ADVERSAS

El empleo de Premarin crema vaginal puede producir absorción sistémica. Deberán tenerse en cuenta las reacciones adversas asociadas con el tratamiento oral con estrógenos conjugados.

En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 12 semanas de duración con Premarin crema vaginal, un total de 423 mujeres posmenopáusicas recibieron por lo menos una dosis de la medicación en estudio y fueron incluidas en los análisis de seguridad: 143 mujeres en el grupo de tratamiento de PCV-21/7 (0,5 g de PCV diarios durante 21 días y 7 días libres de tratamiento), 72 mujeres en el grupo de tratamiento similar con placebo; 140 mujeres en el grupo de tratamiento PCV-2 veces/sem (0,5 g de PCV dos veces por semana), 68 mujeres en el grupo de tratamiento similar con placebo. En la fase abierta de 40 semanas de la extensión del estudio, un total de 394 mujeres recibieron tratamiento con PCV, incluidas aquellas pacientes aleatorizadas a placebo en la visita basal. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en este estudio entre PCV y el placebo.

Las siguientes reacciones adversas han sido comunicadas con la crema vaginal de estrógenos conjugados o son efectos indeseables asociados con los estrógenos. No es posible estimar la incidencia de estas reacciones basada en datos de prescripción para la exposición de pacientes debido a que la dosis de la crema vaginal de estrógenos conjugados varía de una paciente a otra y el producto se comercializa mundialmente en distintos tamaños.

**TABLA 2: Tabla de Reacciones Adversas a EC**

<b>Clasificación por Organos y Sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
Infecciones e infestaciones	Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal. Síndrome pseudocistitis
Tumores benignos y malignos (incluso quistes y pólipos)	Cáncer de mama, cáncer de ovario, alteración fibroquística de mama, Cáncer de endometrio, aumento de tamaño de hemangiomas hepáticos, potenciación del desarrollo de meningioma benigno
Trastornos del sistema inmunológico	Urticaria, angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoideas, hipersensibilidad
Trastornos endócrinos	Pubertad precoz
Trastornos metabólicos y nutricionales	Intolerancia a la glucosa, hipocalcemia (en pacientes con estados preexistentes de hipocalcemia)
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido, alteración del estado de ánimo, irritabilidad, depresión, demencia
Trastornos del sistema nervioso	Mareos; cefalea; migraña, nerviosismo. Accidente cerebrovascular, exacerbación de la corea
Trastornos de la visión	Intolerancia a las lentes de contacto, trombosis vascular retiniana
Trastornos cardiacos	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Embolia pulmonar, trombosis venosa
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos; distensión, dolor abdominal. Pancreatitis, colitis isquémica

**TABLA 2: Tabla de Reacciones Adversas a EC**

<b>Clasificación por Organos y Sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
Trastornos hepatobiliares	Colecistopatía. Ictericia colestásica
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Alopecia, cloasma, melasma, hirsutismo, prurito, erupciones, eritema multiforme, eritema nudoso
Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgias; calambres en las piernas
Trastornos del sistema reproductor y mamas	Goteo o sangrado intermenstrual, dismenorrea (menstruaciones dolorosas) o dolor pelviano. Dolor, hiperestesia, aumento de tamaño, secreción en mamas. Reacciones en el sitio de la aplicación de molestia vulvovaginal tales como ardor, irritación y prurito genital, secreción vaginal, leucorrea, ginecomastia en varones, aumento de tamaño de leiomiomas uterinos. Hiperplasia endometrial
Trastornos generales y en el sitio de la aplicación	Edema
Pruebas complementarias	Aumento o disminución de peso. Elevación de triglicéridos. Elevación de la presión arterial

**SOBREDOSIS**

Los síntomas de la sobredosis de productos que contengan estrógenos en adultos y niños pueden incluir náuseas, vómitos, hiperestesia mamaria, dolor abdominal, somnolencia y fatiga, en las mujeres puede producirse sangrado por supresión.

No se conocen antídotos específicos para la sobredosis y el tratamiento, si fuera necesario, deberá ser sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

**INSTRUCCIONES PARA EL USO DEL APLICADOR**

1. Retirar la tapa del pomo, perforar la boca y colocar sobre ésta el aplicador.
2. Mantener el pomo en forma vertical y oprimirlo suavemente, a los efectos de forzar el paso de una cantidad suficiente de crema al cuerpo calibrado del aplicador, para obtener la dosis prescripta.
3. Desenroscar el aplicador del tubo.
4. Colocar el aplicador en el interior de la vagina.
5. Para liberar la medicación, presionar el émbolo hasta colocarlo en su posición original.
6. Luego, limpiar el aplicador retirando el émbolo y lavando todo con agua tibia y jabón blando.

**NO HERVIR NI USAR AGUA CALIENTE.**

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

**PRESENTACION**

Premarin crema vaginal se presenta en pomo con 26 gramos. Se incluye un aplicador calibrado.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 25.836

Directora Técnica: Sandra B. Maza – Farmacéutica

Elaborado por: Pfizer Canada Inc., Boulevard Marcel-Laurin 1025, Saint-Laurent, Quebec, Canadá.

Importado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.

Fecha de última revisión: .../.../...

*LPD: 15/Abril/2015*

Para mayor información respecto del producto, comunicarse al (011) 4788-7000