Premarin CD
Estrógenos conjugados
VENTA BAJO RECETA
Grageas

INDUSTRIA IRLANDESA

FORMULA
Cada gragea de 0,625 mg contiene: Estrógenos conjugados * 0,625 mg. Excipientes: Hipromelosa 2208 K100M 33 mg, Estearato de magnesio 0,3 mg, Lactosa monohidrato 54,1 mg, Celulosa microcristalina 25,2 mg, Sacarosa 45 mg, Hidroxipropilcelulosa 5,4 mg, Polietilenglicol 400 3,15 mg, Hipromelosa 2910 E15 5,85 mg, Hipromelosa 2910 E6 26,37 mg, Opadry Marrón 03B16083 (contiene Hipromelosa, Dióxido de titanio, Colorante FD&C Rojo N°40 L.A., Polietilenglicol y Colorante FD&C Azul N°2 L.A.) 5 mg, Cera Carnauba 0,03 mg, Opacode NS-78-18011 Blanco (contiene Dióxido de titanio, Propilenglicol e Hipromelosa) 0,2 mg.

* Como disecación vía lactosa al 4,29% (fosfato de calcio tribásico + lactosa monohidrato + estrógenos conjugados)

ACCION TERAPEUTICA
Estrogenoterapia sustitutiva.

INDICACIONES
Tratamiento de los síntomas vasomotores de moderados a graves asociados con el climaterio.

Tratamiento de la vulvovaginitis atrófica moderada a grave asociada a la menopausia. Cuando se prescriba exclusivamente para el tratamiento de los síntomas de la atrofia vulvovaginal, deberán considerarse los productos vaginales de aplicación tópica.

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica. Cuando se prescriba exclusivamente para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, el tratamiento deberá restringirse sólo a mujeres con significativo riesgo de osteoporosis y para quienes no se consideran adecuadas las medicaciones sin estrógenos.
Los puntos principales para la disminución del riesgo de osteoporosis posmenopáusica son ejercicios de soporte de peso, una ingesta adecuada de calcio y vitamina D y, cuando así se indique, tratamiento farmacológico. Las mujeres posmenopáusicas requieren un promedio de 1500 mg/día de calcio elemental. Por lo tanto, cuando no esté contraindicado, puede resultar útil la administración de suplementos de calcio a mujeres con una ingesta dietaria subóptima. Es posible que también se requiera una administración suplementaria de vitamina D de 400-800 UI/día para garantizar una ingesta diaria adecuada en mujeres posmenopáusicas.

Tratamiento del hipoestrogenismo debido a hipogonadismo, castración o insuficiencia ovárica primaria.

Tratamiento de cáncer de mama (con fines paliativos únicamente) en mujeres y hombres con enfermedad metastásica seleccionados adecuadamente.

Tratamiento de carcinoma andrógeno-dependiente avanzado de la próstata (con fines paliativos únicamente).

En aquellas mujeres con útero intacto, deberá administrarse concomitantemente un progestágeno para reducir el riesgo de hiperplasia endometrial.

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 activos y el grupo de placebo: pacientes con por los 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 Basal Media ± DS	Observados Media ± DS	Variación media ± DS	Valores de *p* vs. placebo[a]
EC 0,625 mg (n=27)				
4	12,29 ± 3,89	1,95 ± 2,77	-10,34 ± 4,73	< 0,001
12	12,29 ± 3,89	0,75 ± 1,82	-11,54 ± 4,62	< 0,001
EC 0,45 mg (n=32)				
4	12,25 ± 5,04	5,04 ± 5,31	-7,21 ± 4,75	< 0,001
12	12,25 ± 5,04	2,32 ± 3,32	-9,93 ± 4,64	< 0,001
EC 0,3 mg (n=30)				
4	13,77 ± 4,78	4,65 ± 3,71	-9,12 ± 4,71	< 0,001
12	13,77 ± 4,78	2,52 ± 3,23	-11,25 ± 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- Basados en análisis de covarianza con tratamiento como factor y basal como covariable.

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 ($p < 0,001$) (grupos de tratamiento con estrógenos conjugados solos y estrógenos conjugados más acetato de medroxiprogesterona).

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_2 a L_4). 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. Los aumentos porcentuales medios en la medida de eficacia primaria (DMO de L_2 a L_4) de la evaluación final durante el tratamiento (ciclo 26 para los pacientes que hayan completado el tratamiento y la última evaluación disponible para los pacientes que se hayan retirado en forma anticipada) fueron del 2,46% con 0,625 mg, del 2,26% con 0,45 mg y del 1,13% con 0,3 mg. En la evaluación final, el grupo de placebo presentó una disminución porcentual media desde el nivel basal del 2,45%. Estos resultados demuestran que la administración de dosis más bajas de Premarin fue eficaz en el aumento de la DMO de L_2 a L_4 en comparación con el placebo y, por lo tanto, respaldan la eficacia de las dosis más bajas.
El análisis de los demás tres criterios de valoración de la DMO arrojó cambios porcentuales medios desde el nivel basal en el trocánter femoral que, en general, fueron mayores que los observados en L_2 a L_4, y cambios en el cuello femoral y en el cuerpo en total que, en general, fueron mayores que los observados en L_2 a L_4.
Las diferencias significativas entre los grupos indicaron que cada uno de los tratamientos con Premarin fue más eficaz que el placebo para los tres criterios de valoración de la DMO adicionales. Con respecto al cuello femoral y al cuerpo en total, todos los grupos de tratamiento activo presentaron aumentos porcentuales medios en la DMO, mientras que el tratamiento con placebo estuvo acompañado de disminuciones porcentuales medias. Con respecto al trocánter femoral, cada uno de los grupos de dosis de Premarin presentó un aumento medio significativamente superior al pequeño aumento observado en el grupo de placebo. La Tabla 2 presenta las variaciones porcentuales desde la medición basal hasta la evaluación final.

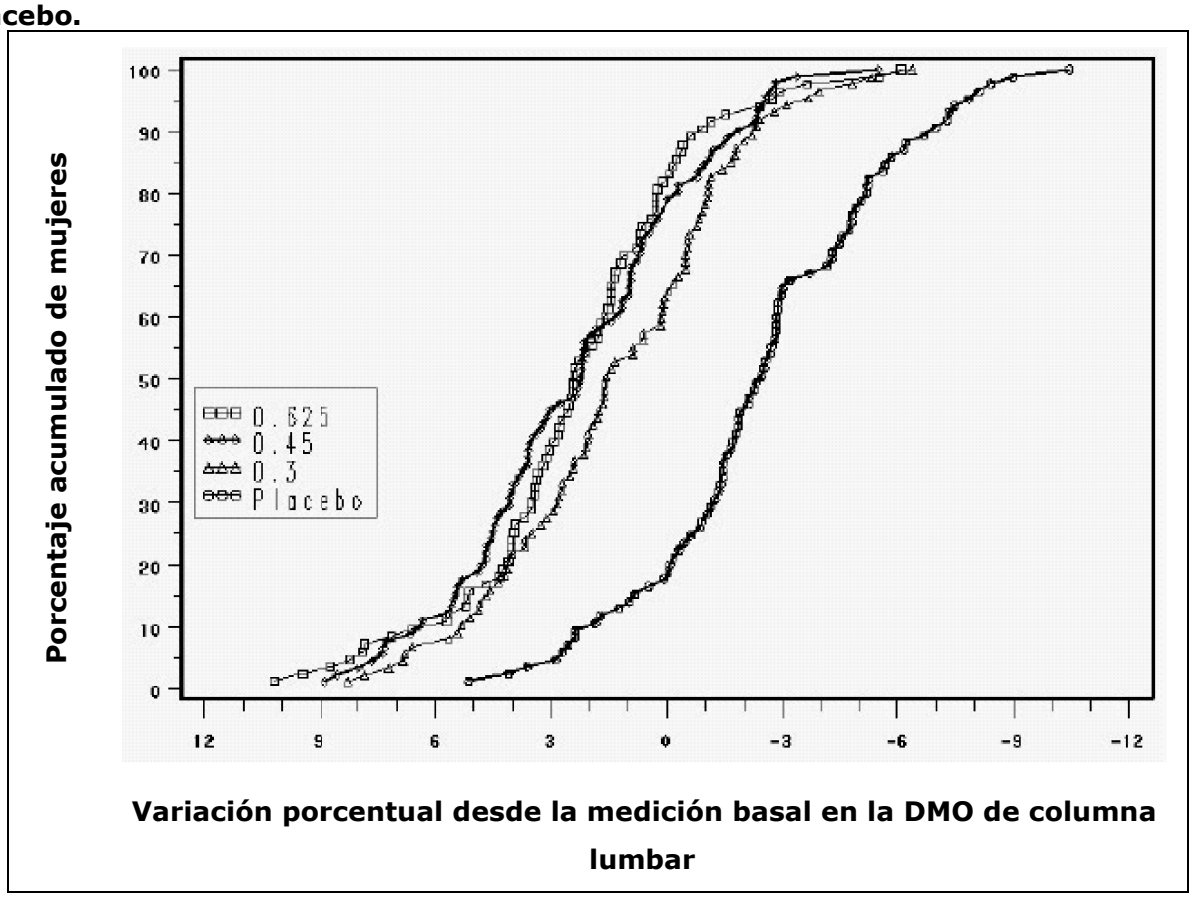
Tabla 2: Variación porcentual en la densidad mineral ósea: Comparación entre los grupos activos y de placebo en la población por intención de tratar, última observación disponible.

Región evaluada Grupo de tratamiento[a]	N° de mujeres	Basal (g/cm^2) Media ± DS	Variación desde basal (%) Media ajustada ± ES	Valor de *p* vs. placebo
DMO $L_2 - L_4$				
0,625	83	1,17 ± 0,15	2,46 ± 0,37	< 0,001
0,45	91	1,13 ± 0,15	2,26 ± 0,35	< 0,001
0,3	87	1,14 ± 0,15	1,13 ± 0,36	< 0,001
Placebo	85	1,14 ± 0,14	-2,45 ± 0,36	
DMO organismo total				
0,625	84	1,15 ± 0,08	0,68 ± 0,17	< 0,001
0,45	91	1,14 ± 0,08	0,74 ± 0,16	< 0,001
0,3	87	1,14 ± 0,07	0,40 ± 0,17	< 0,001
Placebo	85	1,13 ± 0,08	-1,50 ± 0,17	
DMO cuello femoral				
0,625	84	0,91 ± 0,14	1,82 ± 0,45	< 0,001
0,45	91	0,89 ± 0,13	1,84 ± 0,44	< 0,001
0,3	87	0,86 ± 0,11	0,62 ± 0,45	< 0,001
Placebo	85	0,88 ± 0,14	-1,72 ± 0,45	
DMO trocánter femoral				
0,625	84	0,78 ± 0,13	3,82 ± 0,58	< 0,001
0,45	91	0,76 ± 0,12	3,16 ± 0,56	0,003
0,3	87	0,75 ± 0,10	3,05 ± 0,57	0,005
Placebo	85	0,75 ± 0,12	0,81 ± 0,58	

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

La Figura 1 presenta el porcentaje acumulado de mujeres con variación equivalente o superior al valor del eje x desde la medición basal en la DMO.

Figura 1: Porcentaje acumulado de mujeres con variación desde la medición basal en la DMO vertebral de determinada magnitud o superior en los grupos de EC y placebo.



La variación porcentual media desde el basal en la DMO L_2 a L_4 de las mujeres que completaron el estudio de densidad ósea se ilustra en la Figura 2 con barras de error standard por grupo de tratamiento. Se observaron diferencias significativas entre cada uno de los grupos de tratamiento con EC y el grupo de placebo en los ciclos 6, 13, 19 y 26.

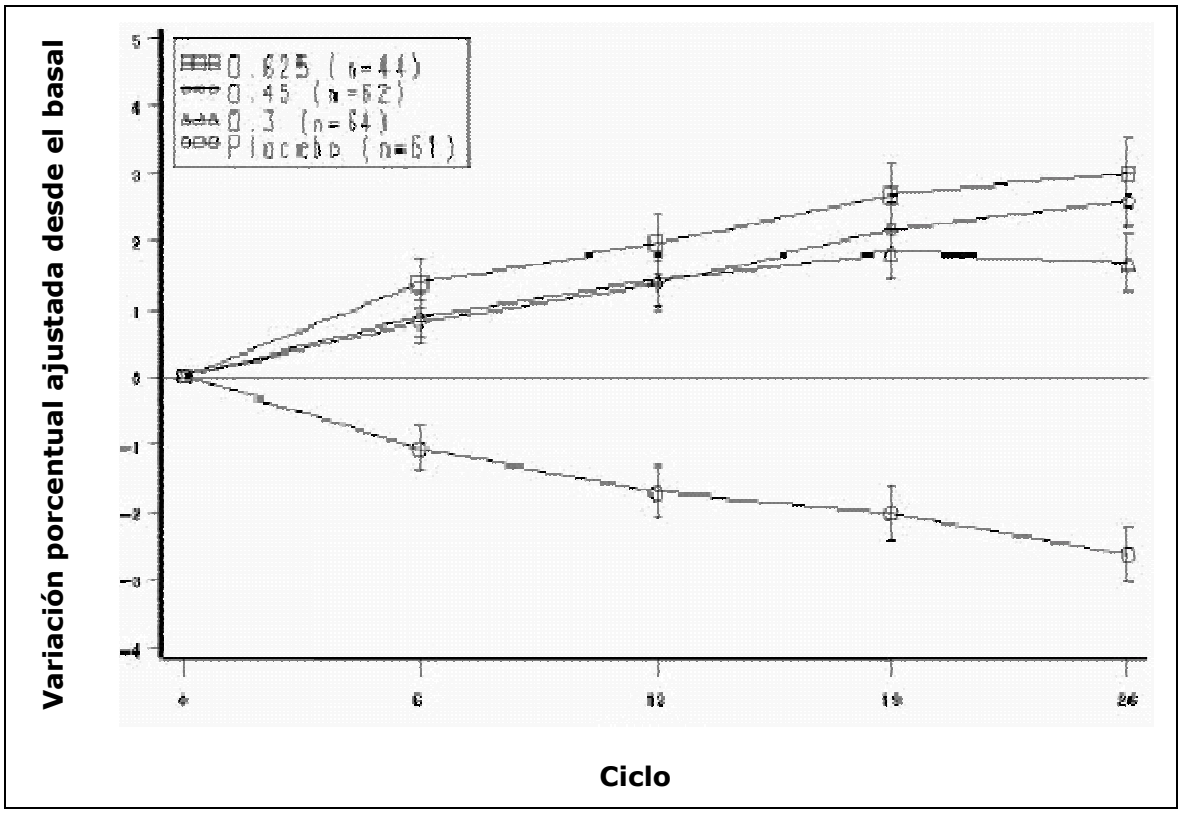


Figura 2: Variación porcentual media ajustada (ES) desde la medición basal de la DMO de columna lumbar en cada ciclo: mujeres que completaron el estudio en los grupos de EC y de placebo.

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.

Efectos sobre el hipogonadismo femenino

En los estudios clínicos en pubertad retrasada debido a hipogonadismo femenino, se indujo el desarrollo de las mamas con dosis tan bajas como 0,15 mg. La dosificación puede ser gradualmente aumentada a intervalos de 6 a 12 meses según sea necesario para lograr el progreso adecuado en la edad ósea y el cierre epifisario definitivo. Los datos disponibles indican que una administración crónica con dosis de 0,625 mg es suficiente para inducir menstruaciones cíclicas artificiales con tratamiento secuencial de progestágenos y para mantener la densidad mineral ósea después de alcanzar la madurez ósea.

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

El estudio de *Women's Health Initiative* (WHI) incorporó aproximadamente 27.000 mujeres posmenopáusicas predominantemente sanas en dos subestudios para evaluar los riesgos y beneficios de la administración de EC (0,625 mg por día) solos o en combinación con AMP (0,625 mg / 2,5 mg por día) en comparación con el placebo en la prevención de ciertas enfermedades crónicas. El criterio primario de valoración 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 como un 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 AMP), cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte por otras causas. Estos subestudios no evaluaron los efectos de los EC como monoterapia ni de los EC más AMP sobre los síntomas menopáusicos.

Subestudio WHI con estrógenos como monoterapia

El subestudio con estrógenos solos se suspendió 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.

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 7,1 años se presentan en la tabla más abajo.

Tabla 3: Riesgo relativo y absoluto observado en el subestudio de WHI con estrógenos solos.

Evento	Riesgo relativo EC vs. placebo (ICn del 95%[b])	Placebo n = 5429	EC n = 5310
		Riesgo absoluto cada 10.000 mujeres por año	
Eventos coronarios[c]	0,95 (0,78 - 1,16)	57	54
Infarto de miocardio no fatal[c]	0,91 (0,73 - 1,14)	43	40
Muerte por enfermedad coronaria[c]	1,01 (0,71 - 1,43)	16	16
Accidente cerebrovascular[c]	1,33 (1,05 - 1,68)	33	45
Isquémico[c]	1,55 (1,19 - 2,01)	25	38
Trombosis venosa profunda[c,d]	1,47 (1,06 - 2,06)	15	23
Embolia pulmonar[c]	1,37 (0,90 - 2,07)	10	14
Cáncer de mama invasivo[c]	0,80 (0,62 - 1,04)	34	28
Cáncer colorrectal[e]	1,08 (0,75 - 1,55)	16	17
Fractura de cadera[c]	0,65 (0,45 - 0,94)	19	12
Fracturas vertebrales[c,d]	0,64 (0,44 - 0,93)	18	11
Fracturas de antebrazo / muñeca[c,d]	0,58 (0,47 - 0,72)	59	35
Fracturas totales[c,d]	0,71 (0,64 - 0,80)	197	144
Muerte debida a otras causas[e,f]	1,08 (0,88 - 1,32)	50	53
Mortalidad global[c,d]	1,04 (0,88 - 1,22)	75	79
Índice global[g]	1,02 (0,92 - 1,13)	201	206

[a] Adaptado de numerosas publicaciones de WHI. Las publicaciones de WHI se pueden ver en www.nhlbi.nih.gov / whi

[b] Intervalos de confianza nominales no ajustados para observaciones múltiples y comparaciones múltiples.

[c] Los resultados se basan en datos establecidos en forma central para un seguimiento promedio de 7,1 años.

[d] No incluido en el índice global.

[e] Los resultados se basan en un seguimiento promedio de 6,8 años.

[f] Todas las muertes, salvo por cáncer de mama o colorrectal, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar o enfermedad coronaria diagnosticada o probable.

[g] 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.

No se registró ninguna diferencia general en la incidencia de los eventos primarios de CC (IM no letal, IM silencioso y muerte por CC) y de cáncer de mama invasivo en mujeres que recibieron EC como monoterapia en comparación con placebo en los resultados finales adjudicados en forma centralizada del subestudio de estrógenos como monoterapia, después de un seguimiento promedio de 7,1 años.

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 excedente existió en todos los subgrupos de mujeres examinadas (ver Tabla 3).
El momento del inicio del tratamiento con estrógenos como monoterapia en relación con el comienzo de la menopausia puede afectar el perfil de riesgo-beneficio general. El subestudio de estrógenos como monoterapia 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 CC [cociente de riesgo, (HR) de 0,63 (IC del 95% 0,36-1,09] y de la mortalidad general [HR de 0,71 (IC del 95% 0,46-1,11)].

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 de 5 fracturas de cadera menos.

Los resultados del subestudio de estrógenos más progestágenos, que incluyó a 16.608 mujeres (edad promedio de 63 años, rango de 50 a 79; 83,9% blancas, 6,8% afroamericanas, 5,4% hispanas, 3,9% de otro origen étnico), se presentan en la Tabla 4. Estos resultados reflejan datos adjudicados en forma centralizada después de un seguimiento promedio de 5,6 años.

Tabla 4: Riesgo relativo y absoluto observado en el subestudio de estrógenos más progestágenos en la WHI en un promedio de 5,6 años[a].

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

a- Adaptado de numerosas publicaciones de la WHI. Las publicaciones de la WHI pueden encontrarse en 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 de mama *in situ*.
f- Todas las muertes, salvo a causa de cáncer de mama o colorrectal, CC definida o probable, EP o trastorno cerebrovascular.
g- Un subconjunto de los eventos se combinó 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 [HR de 0,69 (IC del 95% 0,44-1,07)].

Estudio de Memoria de la Iniciativa de la Salud de la Mujer (Women's Health Initiative Memory Study)

En el subestudio WHIMS de estrógenos como monoterapia de la WHI se inscribió a 2947 mujeres posmenopáusicas sanas con histerectomía de 65 a 79 años (el 45% de 65 a 69 años; el 36% de 70 a 74 años; el 19% de 75 años o más) para evaluar los efectos de EC 0,625 mg diarios sobre la incidencia de la demencia probable (resultado primario) en comparación con placebo.

Después de un seguimiento promedio de 5,2 años, el riesgo relativo de demencia probable en el grupo 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 el grupo con EC como monoterapia en comparación con placebo fue de 37 versus 25 casos cada 10.000 mujeres por año. La demencia probable definida en este estudio incluyó enfermedad de Alzheimer (EA), demencia vascular (DVa) y tipos mixtos (con características de enfermedad de Alzheimer y demencia vascular). 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 a 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 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 versus 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 demencia probable en el grupo de tratamiento y el 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 (ver *Advertencias, Demencia Probable* y *Precauciones, Empleo en geriatría*).
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 más 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.

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

Cuando se le recetan estrógenos a una mujer posmenopáusica que conserva el útero, también debe iniciarse un tratamiento con progestágenos a fin de reducir el riesgo de cáncer de endometrio. Si la mujer no tiene el útero, no necesita progestágenos.
Deberá elegirse la menor dosis que pueda controlar los síntomas, y la medicación debe ser discontinuada lo antes posible.
Deberá efectuarse una evaluación periódica de las pacientes para determinar si sigue siendo necesario el tratamiento para los síntomas.

Las grageas deben tragarse enteras; no deben partirse, triturarse, masticarse o disolverse en la boca

Indicaciones y dosificación habitual
Para el tratamiento de síntomas vasomotores moderados a graves y/o síntomas de moderados a graves de atrofia vulvar y vaginal debido a la menopausia:
Cuando se recete únicamente para el tratamiento de síntomas moderados a graves de atrofia vulvar y vaginal, se debe considerar la posibilidad de administrar productos vaginales tópicos.
Los pacientes deben recibir tratamiento con la dosis eficaz más baja. Por lo general, las mujeres deben comenzar con 0,3 mg de Premarin por día. El ajuste posterior de la dosis puede realizarse sobre la base de la respuesta individual del paciente. El proveedor de atención médica debe volver a evaluar esta dosis en forma periódica.
El tratamiento con Premarin puede administrarse en forma continua, sin interrupción en el tratamiento, o en regímenes cíclicos (regímenes como 25 días de fármaco seguidos de cinco días sin el fármaco), según sea adecuado desde el punto de vista médico en forma individualizada.

Para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica:
Cuando se receta únicamente para la prevención de osteoporosis posmenopáusica, debe considerar la posibilidad de administrar el tratamiento únicamente para mujeres con riesgo de osteoporosis y para quienes no se consideran adecuadas las medicaciones sin estrógenos. Los pacientes deben recibir tratamiento con la dosis eficaz más baja. Por lo general, las mujeres deben comenzar con 0,3 mg de Premarin por día. El ajuste de la dosis puede realizarse sobre la base de la respuesta clínica individual y la respuesta de la densidad mineral ósea. El proveedor de atención médica debe volver a evaluar esta dosis en forma periódica.
El tratamiento con Premarin puede administrarse en forma continua, sin interrupción en el tratamiento, o en regímenes cíclicos (regímenes como 25 días de fármaco seguidos de cinco días sin el fármaco), según sea adecuado desde el punto de vista médico en forma individualizada.

Para el tratamiento del hipoestrogenismo femenino debido al hipogonadismo, a la castración, o a la insuficiencia ovárica primaria:
Hipogonadismo femenino: 0,3 mg o 0,625 mg por día, administrados cíclicamente (p.ej., tres semanas de tratamiento y una semana sin tratamiento). Las dosis se ajustan según la gravedad de los síntomas y la capacidad de respuesta del endometrio.
En los estudios clínicos en pubertad retrasada debido a hipogonadismo femenino, el desarrollo de las mamas se indujo mediante dosis bajas de 0,15 mg. La administración de la dosis puede ajustarse gradualmente en forma ascendente en intervalos de 6 a 12 meses, según sea necesario a fin de obtener un avance de la edad ósea adecuado y, finalmente, el cierre epifisario. Hay estudios clínicos que sugieren que las dosis de 0,15 mg, 0,3 mg, y 0,6 mg están asociadas con cocientes medios de avance de la edad ósea con respecto a la progresión de la edad cronológica (ΔBA/ΔCA) de 1,1, 1,5, y 2,1, respectivamente. Los datos disponibles sugieren que la administración crónica de la dosis con 0,625 mg es suficiente para inducir ciclos menstruales artificiales con el tratamiento secuencial con progestágenos y para mantener la densidad mineral ósea después de alcanzar la madurez ósea.
Castración femenina o insuficiencia ovárica primaria: 1,25 mg por día, en forma cíclica. Ajustar la dosis, en forma ascendente o descendente, según la gravedad de los síntomas y la respuesta del paciente. Para mantenimiento, ajustar la dosis en el nivel más bajo que brinde un control eficaz.

Para el tratamiento de cáncer de mama con fines paliativos únicamente, en mujeres y hombres con enfermedad metastásica seleccionados adecuadamente:
La dosis sugerida es de 10 mg tres veces al día, durante un período de, al menos, tres meses.

Para el tratamiento de carcinoma andrógeno-dependiente avanzado de la próstata, con fines paliativos únicamente:
De 1,25 mg a 2 x 1,25 mg tres veces al día. La eficacia del tratamiento puede evaluarse en función de las determinaciones de fosfatasa, así como por la mejora sintomática del paciente.

Comienzo o cambio del tratamiento:
En mujeres que no reciban tratamiento de reemplazo hormonal o mujeres que cambien de un producto para tratamiento de reemplazo hormonal combinado continuo, el tratamiento debe iniciarse en cualquier día en que sea conveniente. En mujeres que se cambien de un régimen de tratamiento de reemplazo hormonal secuencial, el tratamiento debe comenzar el día posterior a la finalización del régimen previo.

Omisión de un comprimido: Si el paciente olvida tomar un comprimido, debe tomarlo no bien lo recuerde, y luego el tratamiento debe continuarse como antes. Si el paciente se ha olvidado de tomar más de un comprimido, debe tomar únicamente el comprimido más reciente; no debe tomar dos veces la dosis habitual para compensar los comprimidos que haya omitido.
La omisión de comprimidos puede provocar sangrado intermenstrual en las mujeres que conservan el útero.

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.
- 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 de endometrio. Se deben 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 (ver *Advertencias, Neoplasias malignas, Cáncer de endometrio*).

Riesgo cardiovascular y Demencia Probable

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

En el subestudio con estrógenos como monoterapia de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (Women's Health Initiative, WHI) se registraron mayores 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 administrados a diario por vía oral (EC 0,625 mg) como monoterapia, en relación con el placebo (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica* y *Advertencias, Riesgo cardiovascular)*

El Women's Health Iniciative (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 estrógenos conjugados (0,625 mg) combinados con acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) en relación a las tratadas con placebo.

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) diarios como monoterapia, en relación con el placebo. Se desconoce si este hallazgo se aplica a mujeres posmenopáusicas más jóvenes (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica* y *Advertencias, Demencia probable* y *Precauciones, Empleo en geriatría*).

Tratamiento con estrógenos más progestágenos

Riesgo cardiovascular y demencia probable

El tratamiento con estrógenos más progestágenos no debe usarse para la prevención de la enfermedad cardiovascular o demencia.

En el subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI se registraron mayores riesgos de TVP, de embolia pulmonar (EP), accidente cerebrovascular e infarto de miocardio (IM) en mujeres posmenopáusicas (de 50 a 79 años) durante 5,6 años de tratamiento con EC oral diarios (0,625 mg) en combinación con acetato de medroxiprogesterona (MPA) (2,5 mg), en relación con el placebo (ver *Farmacodinamia – Eficacia Clínica* y *Advertencias, Riesgo cardiovascular*).

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 MPA (2,5 mg),

en relación con el placebo. Se desconoce si este hallazgo se aplica a mujeres posmenopáusicas más jóvenes (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica* y *Advertencias, Demencia probable* y *Precauciones, Empleo en geriatría*).

Cáncer de mama

En el subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI también se demostró un aumento del riesgo de cáncer de mama invasivo (ver *Farmacodinamia – Eficacia Clínica* y *Advertencias, Neoplasias malignas, Cáncer de Mama*).

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 prescriptos 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.

Generales

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 de endometrio.

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, comparados con estrógenos solos.

Riesgo cardiovascular

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

Se ha registrado un mayor riesgo de EP, TVP, accidente cerebrovascular e IM en el tratamiento con estrógenos más progestágenos.

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

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.

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) debe monitorearse adecuadamente.

Accidente cerebrovascular

En el subestudio de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (*Women's Health Initiative* – WHI) con estrógenos solos se informó de un mayor riesgo estadísticamente significativo de accidente cerebrovascular en las mujeres (50 a 79 años) que recibieron sólo EC (0,625 mg) en comparación con las mujeres del mismo grupo etario que recibieron placebo (45 versus 33 por 10.000 mujeres por año). El aumento del riesgo se observó en el primer año y persistió.

En presencia o sospecha de accidente cerebrovascular, deberá suspenderse inmediatamente la administración de estrógenos (ver *Farmacodinamia - Eficacia clínica*).

Los análisis de subgrupos de mujeres de 50 a 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 el subestudio de estrógenos más progestágenos de WHI, se registró un mayor riesgo significativo desde el punto de vista estadístico de accidente cerebrovascular en mujeres de 50 a 79 años que recibieron EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) diarios en comparación con mujeres en el mismo grupo etario que recibieron placebo (33 versus 25 cada 10.000 mujeres por año). Se demostró un aumento en el riesgo después del primer año, y dicho aumento persistió. Si se produce o se sospecha que puede producirse un accidente cerebrovascular, el tratamiento con estrógenos más progestágenos debe interrumpirse de inmediato (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

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, 0,625 mg, como monoterapia en 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 de CC en mujeres que recibieron EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) a diario en comparación con mujeres que recibieron placebo (41 versus 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.

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 diaria (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 primer año, 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 años). 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 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 mujeres que recibieron placebo (35 versus 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 versus 13 cada 10.000 mujeres por año) como EP (18 versus 8 cada 10.000 mujeres por año). Se demostró un aumento en el riesgo de TEV durante el primer año, y dicho aumento persistió.
En presencia o sospecha de tromboembolia venosa, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con estrógenos con o sin progestágenos (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 mujeres que no lo utilizan y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos empleada. La mayoría de los estudios no muestran un aumento significativo del riesgo asociado con el uso de estrógenos durante menos de un año.

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 (ver *Advertencias, Generales*).
Es importante el control clínico de las pacientes que toman estrógenos solos 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. Se ha demostrado que agregar progestágenos al tratamiento posmenopáusico con estrógenos reduce el riesgo de hiperplasia endometrial, que puede ser un precursor del cáncer de endometrio.

- **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), un subestudio con EC solos (0,625 mg) (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).
En el subestudio de WHI con estrógenos solos, luego de un seguimiento promedio de 7,1 años, el tratamiento con estrógenos conjugados (0,625 mg por día) no estuvo asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo (riesgo relativo 0,80).
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 versus 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 versus 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 versus 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, tuvieron más probabilidades de presentar ganglios positivos y se diagnosticaron 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 aumentó 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 AMP en comparación con placebo fue de 1,58 (IC del 95% 0,77-3,24). El riesgo absoluto de EC más AMP en comparación con placebo fue de 4 versus 3 casos cada 10.000 mujeres por año. En algunos estudios epidemiológicos, el uso de estrógenos más progestágenos y de productos de estrógenos 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 2947 mujeres con histerectomía, de 65 a 79 años, las pacientes se aleatorizaron a EC (0,625 mg) o placebo diario.
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 como monoterapia en comparación con placebo fue de 37 versus 25 casos cada 10.000 mujeres por año (ver *Precauciones*, *Empleo en geriatría* y *Farmacodinamia - Eficacia Clínica).*
En el subestudio de la WHI de estrógenos más progestágenos, WHIMS, una población de 4532 mujeres posmenopáusicas de 65 a 79 años se aleatorizó a EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) o placebo diario.
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 versus 22 casos cada 10.000 mujeres por año (ver *Precauciones*, *Empleo en geriatría* y *Farmacodinamia - Eficacia Clínica).*
Cuando los datos de las dos poblaciones en los subestudios del WHIMS de estrógenos como monoterapia y estrógenos más progestágenos se combinaron, tal como se planificó en el protocolo del WHIMS, el riesgo relativo general de demencia probable que se registró fue de 1,76 (IC del 95% 1,19-2,60). 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 (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.

Tratamientos paliativos en hombres
En un gran estudio clínico prospectivo en hombres, se ha demostrado que grandes dosis de estrógenos (5 mg de estrógenos conjugados por día), similares a las que se usan para tratar el cáncer de próstata y de mama, aumentan los riesgos de infarto de miocardio no letal, embolia pulmonar y tromboflebitis.

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 pueden producir cierto grado de retención de líquidos, cuando se receten estrógenos deberá mantenerse estrecha vigilancia de las pacientes con afecciones que pudieran verse comprometidas por este factor, tales como insuficiencia cardiaca 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 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.

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 diagnósticas y de laboratorio*).

Controles de laboratorio
No se ha demostrado que los niveles séricos de FSH y estradiol sean útiles en el tratamiento de síntomas vasomotores de moderados a severos y síntomas de atrofia vulvar y vaginal de moderados a severos.
Es posible que los parámetros de laboratorio sean útiles para orientar la dosis del tratamiento del hipoestrogenismo debido a hipogonadismo, castración e insuficiencia ovárica primaria.

Carcinogénesis, Mutagénesis, deterioro de la fertilidad
La administración continua a largo plazo de estrógenos naturales y sintéticos en 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
La terapia estrogénica ha sido usada para la inducción de la pubertad en adolescentes con algunas formas de retraso puberal. La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos no ha sido establecida.
Debido a que se ha demostrado que las dosis de estrógenos grandes y repetidas durante un tiempo prolongado aceleran el cierre epifisario, que puede dar lugar a una estatura menor si el tratamiento se inicia antes de la finalización de la pubertad fisiológica en niños con un desarrollo normal, si se administran estrógenos a pacientes cuyo crecimiento óseo no está completo, se recomienda realizar controles periódicos de la maduración ósea y de los efectos sobre los centros epifisarios durante la administración de estrógenos.
La estrogenoterapia en niñas prepuberales también induce desarrollo prematuro de las mamas y cornificación vaginal, y puede inducir sangrado uterino. En varones, el tratamiento con estrógenos puede modificar el proceso puberal e inducir la ginecomastia.

Empleo en Geriatría
No se han incluido cantidades de pacientes geriátricos en estudios en los que se utilizó Premarin 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.

Estudio de la Iniciativa para la Salud de la Mujer
En el subestudio de estrógenos como monoterapia de la WHI (EC 0,625 mg diarios como monoterapia en comparación con placebo), hubo un riesgo relativo de accidente cerebrovascular en mujeres mayores de 65 años (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica).*
En el subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI (EC 0,625 mg diario más AMP 2,5 mg en comparación con placebo), hubo un riesgo relativo mayor de accidente cerebrovascular no letal y cáncer de mama invasivo en mujeres mayores de 65 años (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica).*

Estudio Memoria de la Iniciativa para la Salud de la Mujer
En los subestudios del WHIMS en mujeres posmenopáusicas de 65 a 79 años, hubo un riesgo mayor de desarrollar demencia probable en mujeres que recibieron estrógenos como monoterapia o estrógenos más progestágenos en comparación con placebo (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica* y *Advertencias, Demencia Probable).*
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 (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica* y *Advertencias, Demencia Probable*).

INTERACCIONES

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, como la testosterona y el estradiol, puede disminuir. Otras proteínas plasmáticas pueden estar elevadas (angiotensinógeno / sustrato de renina, alfa$_1$-antitripsina, ceruloplasmina).

Concentraciones plasmáticas elevadas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y subfracción HDL_2, 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

Las reacciones adversas a continuación se clasifican según las siguientes categorías de frecuencia del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS):

Muy comunes:	≥ 10%
Comunes:	≥ 1% y < 10%
Infrecuentes:	≥ 0,1% y < 1%
Raras:	≥ 0,01% y < 0,1%
Muy raras:	< 0,01%
Desconocidas	No se puede estimar con los datos disponibles

TABLA 1: TABLA DE REACCIONES ADVERSAS A EC	
Clasificación por Organos y Sistemas	Reacción Adversa
Infecciones e Infestaciones	
Infrecuentes	Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal
Tumores benignos y malignos (incluso quistes y pólipos)	
Raras	Cáncer de mama, cáncer de ovario, alteración fibroquística de mamas, potenciación del desarrollo de meningioma benigno.
Muy raras	Cáncer de endometrio, aumento de tamaño de hemangiomas hepáticos

TABLA 1: TABLA DE REACCIONES ADVERSAS A EC	
Clasificación por Organos y Sistemas	Reacción Adversa
Trastornos del Sistema Inmune	
Infrecuentes	Hipersensibilidad
Raras	Urticaria y angioedema, reacciones anafilácticas / anafilactoideas
Trastornos del Sistema metabólico y nutricional	
Raras	Intolerancia a la glucosa
Muy raras	Exacerbación de la porfiria, hipocalcemia (en pacientes con patologías que puedan predisponer a una hipocalcemia severa)
Trastornos Psiquiátricos	
Infrecuentes	Cambios en la libido, alteración del estado de ánimo, depresión, demencia
Raras	Irritabilidad
Trastornos del Sistema Nervioso	
Infrecuentes	Mareos, cefalea, migraña, nerviosismo
Raras	Accidente cerebrovascular, exacerbación de la epilepsia
Muy raras	Exacerbación de la corea
Trastornos de la visión	
Infrecuentes	Intolerancia a las lentes de contacto
Muy raras	Trombosis vascular retiniana
Trastornos cardiacos	
Raras	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	
Infrecuentes	Trombosis venosa, embolia pulmonar
Raras	Tromboflebitis superficial
Trastornos del Aparato Respiratorio	
Raras	Exacerbación del asma
Trastornos Gastrointestinales	
Infrecuentes	Náuseas, distensión, dolor abdominal
Raras	Vómitos, pancreatitis, colitis isquémica
Trastornos Hepatobiliares	
Infrecuentes	Colecistipatía
Muy raras	Ictericia colestásica
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	
Común	Alopecia
Infrecuentes	Cloasma/melasma, hirsutismo, prurito, erupciones
Muy raras	Eritema multiforme, eritema nudoso
Trastornos del Sistema musculoesquelético y tejido conectivo	
Común	Artralgias, calambres en las piernas

TABLA 1: TABLA DE REACCIONES ADVERSAS A EC	
Clasificación por Organos y Sistemas	Reacción Adversa
Trastornos del Sistema reproductor y mamas	
Común	Sangrado uterino anormal, nivel mamario: dolor, tensión, hiperestesia, aumento de tamaño, secreción en mamas, leucorrea
Infrecuente	Alteración del flujo menstrual, cambios en la secreción y ectropión cervical
Raras	Dismenorrea (menstruaciones dolorosas) o dolor pelviano, galactorrea, aumento de tamaño de leiomiomas uterinos
Muy raras	Hiperplasia endometrial
Desconocidas	Ginecomastia en hombres
Trastornos Generales y en el sitio de la administración	
Infrecuentes	Edema
Pruebas complementarias	
Común	Aumento o disminución de peso, elevación de triglicéridos
Muy raras	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

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACION
Premarin CD 0,625 mg se presenta en envases con 28 grageas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 25.836
Directora Técnica: Sandra B. Maza – Farmacéutica

Elaborado por: Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Little Connell, Newbridge, Co. Kildare, Irlanda.Importado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Para mayor información respecto del producto, comunicarse al (011) 4788-7000

Fecha de última revisión: …/…/…
LPD: 15/Abril/2015