FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CONPREMIN GRAGEAS 0,3 mg
CONPREMIN GRAGEAS 0,625 mg
(Estrógenos conjugados naturales)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CONPREMIN

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Estrógenos Conjugados.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Grageas.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1. Indicaciones clínicas

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

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

Vaginitis y uretritis atróficas.

Hipoestrogenismo femenino.

No iniciar o continuar el tratamiento de reemplazo de estrógeno o el tratamiento de reemplazo hormonal para prevenir la enfermedad cardiovascular o la demencia (consulte la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de administración, Riesgo cardiovascular y demencia).

4.2. Posología y método de administración

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

Las grageas deben tomarse enteras; no divididas, aplastadas ni disueltas en la boca.

Wyeth®

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

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

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

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

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

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

Hipoestrogenismo femenino

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

Tratamiento de la castración femenina o insuficiencia ovárica primaria

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

Administración en niñas

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

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

Administración en pacientes de edad avanzada

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

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

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

Estudio de Memoria de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHIMS, por sus siglas en inglés)

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

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de administración

General

Terapia combinada de estrógeno y progestina: Existen riesgos adicionales y/o aumentados que pueden asociarse con la administración del tratamiento combinado de estrógeno más progestina en comparación con el uso de regímenes de estrógeno solo. Estos incluyen un mayor riesgo de infarto de miocardio, embolismo pulmonar, cáncer de mama invasivo y cáncer de ovario.

Riesgo cardiovascular

Se ha informado que la THM aumenta el riesgo de apoplejía y de trombosis venosa profunda (TVP). Las pacientes que presentan factores de riesgo de trastornos tromboticos deben mantenerse bajo una observación cuidadosa.

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

Apoplejía

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

Wyeth®

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

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

Tromboembolismo venoso (TEV)

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

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

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

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

Neoplasias malignas

Cáncer de endometrio

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

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

Es importante realizar la vigilancia clínica a todas las pacientes tratadas con estrógeno o combinaciones de estrógeno más progestina. Deben tomarse medidas diagnósticas adecuadas para

Wyeth®

descartar la malignidad en todos los casos de sangrado uterino anormal persistente o recurrente no diagnosticado.

Cáncer de mama

Los estudios acerca del consumo de estrógenos por mujeres posmenopáusicas han informado resultados inconsistentes sobre los riesgos de cáncer de mama. El ensayo clínico aleatorizado más importante que proporciona información sobre este tema es WHI (consulte la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas). En el subestudio de estrógeno solo de la WHI, después de un promedio de 7,1 años de seguimiento, el EC (0,625 mg a diario) no fue asociado con un aumento en el riesgo de cáncer de mama invasivo. Algunos estudios observacionales han informado un aumento de riesgo de cáncer de mama con el tratamiento solo con estrógeno después de varios años de consumo. El riesgo aumentó con la duración de la administración. Un amplio metaanálisis de estudios observacionales informó de que cuando la terapia de estrógenos solos o la terapia de estrógenos más progestina administrada durante más de 5 años, el aumento del riesgo de cáncer de mama podía persistir durante 10 años o más tras la interrupción del tratamiento. El riesgo notificado a los 10 años o más tras la interrupción del tratamiento no aumentó cuando la terapia se tomó durante menos de 5 años. En las usuarias actuales, el aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que toman estrógenos solos o una combinación de estrógenos y progestinas para la THM se hace evidente después de aproximadamente 1-4 años. El riesgo no varió en función del tipo de estrógeno en los preparados de estrógeno solo.

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

Cáncer de ovario

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

Demencia

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

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

Enfermedad de la vesícula biliar

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

Wyeth®

Hipercalcemia

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

Tratamiento paliativo en hombres

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

Inmune

Angioedema

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

Retención de líquidos

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

Hipertrigliceridemia

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

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

Función hepática deteriorada y antecedentes de ictericia colestásica

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

Aumento de la presión arterial

En una pequeña cantidad de informes de casos, se han atribuido aumentos sustanciales en la presión arterial durante la THM a las reacciones idiosincráticas a los estrógenos. En un ensayo

Wyeth®

clínico amplio, aleatorizado, controlado con placebo, no se observó un efecto generalizado de la THM sobre la presión arterial.

Exacerbación de otras afecciones

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

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

Hipocalcemia

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

Hipotiroidismo

La administración de estrógeno produce un aumento en los niveles de globulina fijadora de tiroxina (TBG). Las pacientes que dependen del tratamiento con hormona tiroidea y que reciben estrógenos podrían requerir dosis aumentadas del tratamiento de reemplazo de hormona tiroidea. A estas mujeres se les debe monitorear la función tiroidea para mantener sus niveles de hormona tiroidea libre en un rango aceptable (consulte la sección 4.5 Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción).

Monitoreo de laboratorio

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

4.5. Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

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

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

Wyeth®

eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y el jugo de toronja, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y provocar efectos secundarios.

Lamotrigina

Se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina cuando se coadministran debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de las convulsiones. Se ha notificado la misma interacción en mujeres que toman lamotrigina junto con THM que contiene estrógenos.

Interferencia con pruebas de laboratorio y otras pruebas de diagnóstico

Interacciones de pruebas de laboratorio

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

Los estrógenos aumentan la globulina ligada a la tiroides (TBG, por sus siglas en inglés), lo que resulta en un aumento de la hormona tiroidea total circulante, según se mide a través del yodo unido a proteínas (PBI, por sus siglas en inglés), los niveles de T₄ por columna o por radioinmunoensayo o los niveles de T₃ por radioinmunoensayo. La captación de resina de T₃ disminuye, lo que refleja el aumento de la TBG. Las concentraciones de T₄ libre y T₃ libre permanecen inalteradas.

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

Aumento de las concentraciones de subfracciones de colesterol HDL y HDL₂ plasmático, disminución de las concentraciones de colesterol LDL, aumento de los niveles de triglicéridos.
Tolerancia a la glucosa deteriorada.

Puede reducirse la respuesta a la metirapona.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

No se debe administrar CONPREMIN durante la lactancia.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

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

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en la tabla según las categorías de frecuencia de CIOMS:

Muy comunes:	≥10%
Comunes:	≥1% y <10%
Poco comunes:	≥0,1% y <1%
Raros:	≥0,01% y <0,1%
Muy raros:	<0,01%
Se desconoce	No puede ser estimado con los datos disponibles

Tabla 1. Reacciones adversas de las grageas de EC

<i>Clasificación por Órganos y Sistemas</i>	Reacción Adversa
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Común	Sangrado uterino anormal; mastalgia, sensibilidad, aumento del volumen, secreción; leucorrea
Poco común	Cambio en el flujo menstrual; cambio en el ectropión y la secreción cervical
Raro	Dismenorrea/dolor pélvico; galactorrea; aumento del tamaño de los leiomiomas uterinos
Muy raro	Hiperplasia endometrial
Se desconoce	Ginecomastia en hombres
Trastornos gastrointestinales	
Poco común	Náuseas; hinchazón; dolor abdominal
Raro	Vómitos; pancreatitis; colitis isquémica
Trastornos del sistema nervioso	
Poco común	Mareos; dolor de cabeza; migraña; nerviosismo
Raro	Accidente cerebrovascular/apoplejía; exacerbación de la epilepsia
Muy raro	Exacerbación de la corea
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos	
Común	Artralgia; calambres en las piernas

<i>Clasificación por Órganos y Sistemas</i>	Reacción Adversa
Trastornos psiquiátricos	
Poco común	Cambios en la libido; trastornos del estado de ánimo; depresión; demencia
Raro	Irritabilidad
Trastornos vasculares	
Poco común	Trombosis venosa; embolia pulmonar
Raro	Tromboflebitis superficial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
Poco común	Edema
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Común	Alopecia
Poco común	Cloasma/melasma; hirsutismo; prurito; erupción cutánea
Muy raro	Eritema multiforme; eritema nodoso
Trastornos hepatobiliares	
Poco común	Enfermedad de la vesícula biliar
Muy raro	Ictericia colestásica
Infecciones e infestaciones	
Poco común	Vaginitis, incluida la candidiasis vaginal
Neoplasias benignas y malignas (incluidos quistes y pólipos)	
Raro	Cáncer de mama; cáncer de ovario; cambios fibroquísticos de la mama; potenciación de crecimiento de meningioma benigno
Muy raro	Cáncer endometrial; agrandamiento de hemangiomas hepáticos
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco común	Hipersensibilidad
Raro	Urticaria, angioedema; reacciones anafilácticas/anafilactoides
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Raro	Intolerancia a la glucosa
Muy raro	Exacerbación de la porfiria; hipocalcemia (en pacientes con enfermedades que puedan predisponerlos a una hipocalcemia severa)
Trastornos oculares	
Poco común	Intolerancia a los lentes de contacto
Muy raro	Trombosis vascular retinal
Trastornos cardíacos	
Raro	Infarto de miocardio
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raro	Exacerbación del asma
Exploraciones complementarias	
Común	Cambios en el peso (aumento o descenso); aumento de los triglicéridos
Muy raro	Aumento de la presión arterial

4.9. Sobredosis

Wyeth®

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

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

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

Farmacodinámica

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

Efectos sobre los síntomas vasomotores

En el primer año del Estudio de Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógeno (HOPE), se asignó de manera aleatoria 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. La eficacia para los síntomas vasomotores fue evaluada durante las primeras 12 semanas del tratamiento en un subconjunto de mujeres sintomáticas (n = 241) que tenían al menos siete sofocos moderados a severos por día, o por lo menos 50 sofocos moderados a severos durante la semana antes de la aleatorización. Con los EC (grageas de 0,3 mg, 0,45 mg y 0,625 mg), se demostró que la disminución ya sea en la frecuencia y severidad de los síntomas vasomotores moderados a severos presentaba una mejoría estadística en comparación con el placebo en las semanas 4 y 12. En la Tabla 2 se muestra la cantidad media observada de sofocos

en los grupos de tratamiento con EC 0,3 mg, 0,45 mg y 0,625 mg y placebo durante las primeras 12 semanas.

Tabla 2. Tabulación resumida del número de sofocos por día - valores medios y comparación entre los grupos de tratamiento con EC y el grupo de placebo: pacientes con al menos 7 sofocos moderados a graves por día o al menos 50 por semana en el período basal, población evaluable de eficacia (ee)				
Tratamiento (N° de pacientes)	----- N° de sofocos/día -----			
Período de tiempo (semana)	Media del período basal ± SD	Media observada ± SD	Cambio medio ± SE^a	Valores P en comparación con el placebo^a
EC 0,625 mg				
4 (n=27)	12,29±3,89	1,95±2,77	-10,34±0,90	<0,001
12 (n=26)	12,03±3,73	0,45±0,95	-11,58±0,88	<0,001
EC 0,45 mg				
4 (n=32)	12,25±5,04	5,04±5,31	-7,21±0,83	<0,001
12 (n=30)	12,49±5,11	2,33±3,39	-10,16±0,82	<0,001
EC 0,3 mg				
4 (n=30)	13,77±4,78	4,65±3,71	-9,12±0,85	<0,001
12 (n=29)	13,83±4,86	2,20±2,73	-11,63±0,83	<0,001
Placebo				
4 (n=28)	11,69±3,87	7,89±5,28	-3,80±0,88	-
12 (n=25)	11,61±3,79	5,27±4,97	-6,34±0,89	-

^a. Errores estándar basados en el supuesto de varianzas iguales.

Efectos sobre la atrofia vulvar y vaginal

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

Efecto sobre la densidad mineral ósea

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

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

Todos los grupos de tratamiento activo mostraron diferencias importantes respecto del placebo en cada uno de los cuatro criterios de valoración de la DMO en los ciclos 6, 13, 19 y 26. Los cambios porcentuales desde el período basal hasta la evaluación final se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Cambio porcentual en la densidad mineral ósea: comparación entre los grupos con EC y con placebo en la población con intención de tratar, LOCF.				
Grupo de tratamiento evaluado por región^a	Nº de pacientes	Media del periodo basal (g/cm²)± SD	Media ajustada de cambio a partir del periodo basal (%)± SE	Valor p en comparación con placebo
DMO de L₂ a L₄				
0,625	83	1,17±0,15	2,32±0,35	<0,001
0,45	91	1,13±0,15	2,08±0,34	<0,001
0,3	87	1,14±0,15	1,24±0,34	<0,001
Placebo	85	1,14±0,14	-2,46±0,35	
DMO de todo el cuerpo				
0,625	84	1,15±0,08	0,66±0,17	<0,001
0,45	91	1,14±0,08	0,71±0,16	<0,001
0,3	87	1,14±0,07	0,37±0,16	<0,001
Placebo	85	1,13±0,08	-1,52±0,16	
DMO del cuello femoral				
0,625	84	0,91±0,14	1,74±0,43	<0,001
0,45	91	0,89±0,13	1,95±0,41	<0,001
0,3	87	0,86±0,11	0,57±0,42	<0,001
Placebo	85	0,88±0,14	-1,81±0,43	
DMO del montículo femoral de la cadera				
0,625	84	0,78±0,13	3,78±0,57	<0,001
0,45	91	0,76±0,12	3,46±0,54	<0,001
0,3	87	0,75±0,10	3,19±0,55	0,003
Placebo	85	0,75±0,12	0,93±0,56	
^a . Identificado por posología (mg) de EC o placebo. DMO = Densidad mineral ósea; L ₂ a L ₄ = Columna lumbar anteroposterior; LOCF = Imputación de la última observación realizada; SD = Desviación estándar; SE = Error estándar.				

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

Efectos sobre el hipogonadismo femenino

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

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

La Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) inscribió a aproximadamente 27.000 mujeres posmenopáusicas predominantemente saludables en dos subestudios para evaluar los riesgos y beneficios de los EC [0,625 mg a diario] solos o en combinación con MPA [0,625 mg/2,5 mg a diario] en comparación con el placebo en la prevención de determinadas enfermedades crónicas. El criterio de evaluación primario fue la incidencia de cardiopatía coronaria [(CC) definida como el infarto de miocardio (IM) no fatal, el infarto de miocardio silencioso y la muerte por cardiopatía coronaria], con cáncer de mama invasivo como resultado adverso primario. Un “índice global” incluyó la ocurrencia más temprana de CC, cáncer de mama invasivo, apoplejía, embolismo pulmonar (EP), cáncer de endometrio (solo en el subestudio de EC más MPA), cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte por otras causas. El estudio no evaluó los efectos de los EC solos o los EC más MPA sobre los síntomas de la menopausia.

Subestudio WHI de estrógeno solo

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

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

En el subestudio WHI de estrógeno solo, no hubo efectos globales importantes en el riesgo relativo (RR) de CC (RR 0,95; intervalo de confianza nominal del 95 % [ICn]: 0,78; 1,16; se informó un RR ligeramente elevado de CC en el período de seguimiento temprano que disminuyó con el paso del tiempo. No se informó un efecto importante en el RR de cáncer de mama invasivo (RR 0,80; ICn 95%: 0,62; 1,04) ni de cáncer colorrectal (RR 1,08; ICn 95%: 0,75; 1,55). La administración de estrógenos se asoció con un aumento de importancia estadística en el riesgo de apoplejía (RR 1,33; ICn 95%: 1,05; 1,68) y de trombosis venosa profunda (TVP) (RR 1,47; ICn 95%: 1,06; 2,06). El RR de EP (RR 1,37; ICn 95%: 0,90; 2,07) no aumentó de manera importante. Se informó una reducción de importancia estadística en el riesgo de fracturas de cadera, vertebral y totales con la administración de estrógenos [(RR 0,65; ICn 95%: 0,45; 0,94), (RR 0,64; ICn 95%: 0,44; 0,93); y (RR 0,71; ICn 95%: 0,64; 0,80), respectivamente]. El subestudio de estrógeno solo no informó un

efecto de importancia estadística en la mortalidad por otras causas (RR 1,08; ICn 95%: 0,88; 1,32) ni un efecto en el riesgo de mortalidad global (RR 1,04; ICn 95%: 0,88; 1,22). Estos intervalos de confianza no están ajustados para observaciones múltiples ni comparaciones múltiples.

Tabla 4. Riesgo relativo y absoluto observado en el subestudio de la whi de estrógeno solo^a			
Evento	Riesgo relativo EC en comparación con placebo (ICn 95%^b)	Placebo n=5,429	EC n=5,310
		Riesgo absoluto por cada 10.000 mujeres-años	
Eventos de CC ^c	0,95 (0,78; 1,16)	57	54
IM ^c no mortal	0,91 (0,73; 1,14)	43	40
Muerte por CC ^c	1,01 (0,71; 1,43)	16	16
Todas las apoplejías ^b	1,33 (1,05; 1,68)	33	45
Apoplejía isquémica ^c	1,55 (1,19; 2,01)	25	38
Trombosis venosa profunda ^{c,d}	1,47 (1,06; 2,06)	15	23
Embolismo 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 ^c	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 por otras causas ^{e,f}	1,08 (0,88; 1,32)	50	53
Mortalidad general ^{c,d}	1,04 (0,88; 1,22)	75	79
Índice general ^g	1,02 (0,92; 1,13)	201	206

^a Adaptado de numerosas publicaciones de la WHI. Las publicaciones de la WHI pueden consultarse en www.nhlbi.nih.gov/whi.

^b Intervalos de confianza nominales sin ajustar para observaciones múltiples y comparaciones múltiples.

^c Los resultados se basan en datos establecidos centralmente para un seguimiento promedio de 7,1 años.

^d No se incluye en el índice global.

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

^f Todas las muertes, excepto por cáncer de mama o colorrectal, CC definida/probable, EP o enfermedad cerebrovascular.

^g Se combinó un subconjunto de los eventos en un “índice global” definido como la ocurrencia más temprana de eventos de CC, cáncer de mama invasivo, apoplejía, embolismo pulmonar, cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte por otras causas.

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

Tabla 5. Resultados del subestudio de la iniciativa de salud para la mujer con estrógeno solo estratificados por edad en el período basal						
Criterio de valoración	EDAD					
	50-59 años		60-69 años		70-79 años	
	EC (N=1637)	Placebo (N=1673)	EC (N=2387)	Placebo (N=2465)	EC (N=1286)	Placebo (N=1291)
CC^{a,b}						
Cantidad de casos	21	34	96	106	84	77
Riesgo absoluto (N) ^c	17	27	58	62	98	88
Tasa de riesgo (IC del 95%)	0,63 (0,36; 1,09)		0,94 (0,71; 1,24)		1,13 (0,82; 1,54)	
Apoplejía^b						
Cantidad de casos	18	21	84	54	66	52
Riesgo absoluto (N) ^c	15	17	51	31	76	59
Tasa de riesgo (IC del 95%)	0,89 (0,47; 1,69)		1,62 (1,15; 2,27)		1,21 (0,84; 1,75)	
TVP^b						
Cantidad de casos	16	10	39	29	30	20
Riesgo absoluto (N) ^c	13	8	23	17	34	22
Tasa de riesgo ^d (IC del 95%)	1,64 (0,74; 3,60)		3,02 (1,51; 6,06)		4,54 (2,22; 9,31)	
TEV^b						
Cantidad de casos	20	15	54	43	37	28
Riesgo absoluto (N) ^c	16	12	32	25	42	31
Tasa de riesgo ^d (IC del 95%)	1,37 (0,70; 2,68)		2,82 (1,59; 5,01)		3,77 (2,07; 6,89)	
Embolismo pulmonar^b						
Cantidad de casos	12	8	28	17	12	14
Riesgo absoluto (N) ^c	10	6	17	10	14	16
Tasa de riesgo ^d (IC del 95%)	1,54 (0,63; 3,77)		2,80 (1,28; 6,16)		2,36 (0,96; 5,80)	
Cáncer de mamas invasivo						
Cantidad de casos	25	35	42	60	27	29
Riesgo absoluto (N) ^c	21	29	26	36	32	34
Tasa de riesgo (IC del 95%)	0,72 (0,43; 1,21)		0,72 (0,49; 1,07)		0,94 (0,56; 1,60)	
Cáncer colorrectal						
Cantidad de casos	8	14	26	31	27	13
Riesgo absoluto (N) ^c	7	12	16	19	32	15

Tabla 5. Resultados del subestudio de la iniciativa de salud para la mujer con estrógeno solo estratificados por edad en el período basal						
Criterio de valoración	EDAD					
	50-59 años		60-69 años		70-79 años	
	EC (N=1637)	Placebo (N=1673)	EC (N=2387)	Placebo (N=2465)	EC (N=1286)	Placebo (N=1291)
Tasa de riesgo (IC del 95%)	0,59 (0,25; 1,41)		0,88 (0,52; 1,48)		2,09 (1,08; 4,04)	
Fractura de cadera^b						
Cantidad de casos	5	1	9	20	32	52
Riesgo absoluto (N) ^c	4	1	5	12	37	58
Tasa de riesgo (IC del 95%)	5,02 (0,59; 43,02)		0,47 (0,22; 1,04)		0,64 (0,41; 0,99)	
Fracturas totales^b						
Cantidad de casos	153	173	220	348	167	240
Riesgo absoluto (N) ^c	126	139	132	201	191	269
Tasa de riesgo (IC del 95%)	0,90 (0,72; 1,12)		0,63 (0,53; 0,75)		0,70 (0,57; 0,85)	
Mortalidad global^b						
Cantidad de casos	34	48	129	131	134	113
Riesgo absoluto (N) ^c	28	38	77	75	153	127
Tasa de riesgo (IC del 95%)	0,71 (0,46; 1,11)		1,02 (0,80; 1,30)		1,20 (0,93; 1,55)	

^a. CC definida como infarto de miocardio o muerte coronaria.

^b. Basado en datos adjudicados con una duración media del tratamiento de 7,1 años.

^c. Riesgo absoluto por cada 10.000 años-persona.

^d. Tasas de riesgo de TEV en comparación con mujeres de entre 50 y 59 años tratadas con placebo.

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

Estudios observacionales del riesgo de cáncer de mama

Un gran metaanálisis de estudios observacionales generó evidencia sobre el tipo y el momento de la THM en el riesgo de cáncer de mama. Después de cesar la THM, persistía cierto exceso de riesgo durante más de 10 años; su magnitud dependía de la duración del uso anterior.

Wyeth®

Se informó de que, cuando se tomaba terapia de estrógeno solo o estrógeno más progestina durante más de 5 años, el aumento del riesgo podía persistir durante 10 años o más tras la interrupción del tratamiento:

Tipo de THM	Tiempo transcurrido desde la interrupción de la THM	Duración de la terapia de THM	Cociente de riesgos (IC 95%)
Solo estrógeno	≥10 años	5-9 años	1,14 (1,04-1,25)
	≥10 años	≥10 años	1,29 (1,16-1,42)
Estrógeno+progestina	≥10 años	5-9 años	1,19 (1,10-1,28)
	≥10 años	≥10 años	1,28 (1,15-1,43)

El riesgo notificado a los 10 años o más tras la interrupción del tratamiento no aumentó cuando la terapia se tomó durante menos de 5 años:

Tipo de THM	Tiempo transcurrido desde la interrupción de la THM	Duración de la terapia de THM	Cociente de riesgos (IC 95%)
Solo estrógeno	≥10 años	<1 años	0,99 (0,87-1,12)
	≥10 años	1-4 años	1,04 (0,95-1,13)
Estrógeno+progestina	≥10 años	<1 años	1,06 (0,95-1,19)
	≥10 años	1-4 años	1,09 (1,00-1,18)

En las usuarias actuales, el aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que toman THM con estrógenos solos o combinada de estrógenos y progestina se hace evidente al cabo de 1-4 años aproximadamente:

Tipo de THM	Duración de la terapia de THM	Cociente de riesgos (IC 95%)
Solo estrógeno	<1 años	1,08 (0,86-1,35)
	1-4 años	1,17 (1,10-1,26)
Estrógeno+progestina	<1 años	1,20 (1,01-1,43)
	1-4 años	1,60 (1,52-1,69)

El riesgo no varió en función del tipo de estrógeno en los preparados de estrógeno solo:

THM con estrógenos solos por constituyente	Duración de la terapia de THM	Cociente de riesgos (IC 95%)
Estrógeno equino	5-14 años	1,32 (1,25-1,39)
Estradiol	5-14 años	1,38 (1,30-1,46)

Estudio Women's Health Initiative Memory Study

El Estudio de Memoria de la Iniciativa para la Salud de la Mujer –(WHIMS) con estrógeno solo, un estudio complementario de la WHI, inscribió a 2947 mujeres posmenopáusicas, predominantemente sanas, histerectomizadas, de 65 años y mayores (45% entre 65 y 69 años; 36% entre 70 y 74 y 19% de 75 años y mayores) para evaluar los efectos de la administración diaria de EC (0,625 mg) en la incidencia de demencia probable (criterio de evaluación principal) en comparación con placebo.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Metabolismo

Los estrógenos exógenos se metabolizan de la misma manera que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. Estas transformaciones tienen lugar principalmente en el hígado. El estradiol es convertido de manera reversible a estrona y ambos pueden ser convertidos a estriol, que es el principal metabolito urinario. Los estrógenos también se someten a recirculación enterohepática mediante la conjugación sulfática y glucurónida en el hígado, la secreción biliar de los conjugados al intestino y la hidrólisis en las vísceras seguida por la reabsorción. Las mujeres posmenopáusicas presentan una proporción importante de estrógenos circulantes como conjugados de sulfato, especialmente sulfato de estrona, que sirve de reservorio circulante para la formación de más estrógenos activos.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

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

Recubrimiento para grageas de 0,3 mg

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

Recubrimiento para grageas de 0,625 mg:

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

6.2. Incompatibilidades

No aplica.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenamiento a temperaturas no mayores a 25 °C, para producto envasado en estuche de cartulina impreso debidamente sellado, que contiene blíster de PVC transparente/ Al impreso, en una bolsa de aluminio sellada. Más folleto de información al paciente.

Wyeth®

Almacenamiento a temperaturas no mayores a 30°C, para producto envasado en estuche de cartulina impreso debidamente sellado, que contiene un blíster de PVC-PCTFE(ACLAR)-PVC transparente/Al impreso, en una bolsa de aluminio sellada. Más folleto de información al paciente.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS v31.0

Para más información, se puede contactar con:

Wyeth Laboratories LLC.

Depto. Médico.

Teléfono: 800392348