

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Premarin®

Estrógenos conjugados de origen equino

Tabletas

0.625 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Premarin®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Estrógenos conjugados de origen equino

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Estrógenos conjugados de origen equino

0.625 mg

Excipiente cbp

1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de síntomas vasomotores de intensidad moderada a severa asociados con la menopausia.

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

Prevención de osteoporosis posmenopáusica en mujeres con riesgo de fracturas futuras.

Tratamiento de hipoposterogenismo debido a hipogonadismo, castración o insuficiencia ovárica primaria.

Tratamiento de cáncer de mama (solamente de manera paliativa) en mujeres y hombres seleccionados apropiadamente con enfermedad metastásica.

Tratamiento de carcinoma andrógono dependiente de próstata avanzado (solamente de manera paliativa).

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

La distribución de estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente en el organismo y generalmente se encuentran en concentraciones más altas en los órganos sexuales blanco. Los estrógenos circulan en el torrente sanguíneo principalmente unidos a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés) y a la albúmina.

Metabolismo

Los estrógenos exógenos se metabolizan de la misma manera que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. Estas transformaciones tienen lugar principalmente en el hígado. El estradiol se convierte reversiblemente en estrona, y ambos se pueden convertir en estriol, que es el principal metabolito en orina. Los estrógenos también experimentan recirculación enterohepática por medio de la conjugación de sulfato y glucurónido en el hígado, secreción biliar de conjugados en el intestino e hidrólisis en el intestino seguida de reabsorción. En mujeres posmenopáusicas hay una proporción significativa de estrógenos circulantes como conjugados de sulfato, en especial sulfato de estrona, que sirve como depósito circulante para la formación de estrógenos más activos.

Excreción

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

Poblaciones especiales

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

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

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

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

Farmacodinamia

Actualmente, no se conocen datos farmacodinámicos para EC solos.

FARMACOLOGIA CLINICA

Efectos en los síntomas vasomotores

En el primer año del estudio de Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógenos (HOPE por sus siglas en inglés), un total de 2,805 mujeres posmenopáusicas (edad promedio 53.3 ± 4.9 años)

fueron asignadas en forma aleatoria a uno de ocho grupos de tratamiento para recibir ya sea placebo o estrógenos conjugados, con o sin acetato de medroxiprogesterona. Durante las primeras 12 semanas de tratamiento se evaluó la eficacia para los síntomas vasomotores en un subgrupo de mujeres sintomáticas (n = 241) que tenían por lo menos siete bochornos moderados a intensos al día, o por lo menos 50 bochornos moderados a intensos durante la semana previa a la aleatorización. Con EC (tabletas de 0.3 mg, 0.45 mg y 0.625 mg), se demostró que la disminución tanto en la frecuencia como en la intensidad de los síntomas vasomotores de moderados a severos mejoró estadísticamente en comparación con placebo en las semanas 4 y 12. La tabla 1 presenta el número medio observado de bochornos en los grupos de tratamiento con EC 0.3 mg, 0.45 mg y 0.625 mg y placebo durante el periodo inicial de 12 semanas.

TABLA 1. TABULACIÓN RESUMEN DEL NÚMERO DE BOCHORNOS POR DÍA – VALORES MEDIOS Y COMPARACIONES ENTRE LOS GRUPOS CON TRATAMIENTO DE EC Y EL GRUPO PLACEBO: PACIENTES CON POR LO MENOS 7 BOCHORNOS DE MODERADOS A INTENSOS POR DÍA O POR LO MENOS 50 POR SEMANA AL INICIO, POBLACIÓN DE EFICACIA EVALUABLE (EE)				
Tratamiento (No. de pacientes)	----- No. de Bochornos/día -----			
Periodo de Tiempo (semana)	Valor Inicial Media ± DE	Valor Observado Media ± DE	Media Cambio ± SE^a	Valores de p Versus 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 en atrofia vulvar y vaginal

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

Efectos en la densidad mineral ósea

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

El estudio HOPE fue un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo/fármaco activo, multicéntrico de mujeres posmenopáusicas sanas con útero intacto. Las pacientes (media de la edad 53.3 ± 4.9 años) tenían un promedio de 2.3 ± 0.9 años desde la menopausia y tomaban una tableta de 600 mg de calcio elemental (Caltrate®) todos los días. Las pacientes recibieron tratamiento con EC 0.625 mg, 0.45 mg o placebo y no se les administraron suplementos con vitamina D. Se evaluó la prevención de pérdida ósea por medio de la medición de la densidad mineral ósea (DMO), principalmente en la columna lumbar anteroposterior (L2 a L4). En segundo término, también se analizaron las mediciones de DMO de todo el cuerpo, cuello femoral y trocánter. Los niveles de osteocalcina sérica, calcio en orina y N-telopéptido se usaron como marcadores de recambio óseo (MRO) en los ciclos 6, 13, 19 y 26.

Pacientes con intención a tratar

Todos los grupos con tratamiento activo demostraron diferencias significativas con respecto al placebo en cada uno de los cuatro objetivos finales de DMO en los ciclos 6, 13, 19 y 26. En la tabla 2 se presentan los cambios porcentuales desde el inicio hasta la evaluación final.

TABLA 2. CAMBIO PORCENTUAL EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA: COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS CON TRATAMIENTO CON EC Y PLACEBO EN LA POBLACIÓN CON INTENCIÓN A TRATAR, ANÁLISIS DE LA ÚLTIMA OBSERVACIÓN CONSIDERADA (LOCF POR SUS SIGLAS EN INGLÉS)				
Región evaluada Grupo de tratamiento^a	No. de pacientes	Inicio (g/cm²) Media ± DE	Cambio desde el inicio (%) Media ajustada ± EE	Valor de p versus placebo
DMO L ₂ a L ₄				
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
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
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
Placebo	85	0.88 ± 0.14	-1.81 ± 0.43	
DMO de trocánter femoral				
0.625	84	0.78 ± 0.13	3.78 ± 0.57	<0.001
0.45	91	0.76 ± 0.12	3.46 ± 0.54	<0.001
Placebo	85	0.75 ± 0.12	0.93 ± 0.56	
a: Identificado por dosificación (mg) de EC o placebo. DMO= Densidad mineral ósea; L ₂ a L ₄ = Columna lumbar anteroposterior; LOCF= Última observación considerada; DE= Desviación estándar; EE= Error estándar.				

Los marcadores de recambio óseo, osteocalcina sérica y N-telopéptido urinario disminuyeron significativamente ($p < 0.001$) en todos los grupos con tratamiento activo en los ciclos 6, 13, 19 y 26 en comparación con el grupo placebo. Se observaron reducciones medias mayores desde el inicio en los grupos con tratamiento activo en comparación con el grupo placebo. Las diferencias significativas de calcio en orina con respecto a placebo fueron menos frecuentes.

Efectos en el hipogonadismo femenino

En estudios clínicos de pubertad tardía debida a hipogonadismo femenino, el desarrollo de mamas se indujo por medio de dosis bajas de hasta 0.15 mg. La dosis puede ajustarse gradualmente en forma ascendente a intervalos de 6 a 12 meses según sea necesario para lograr un avance adecuado de la edad ósea y el eventual cierre epifisiario. Los datos disponibles sugieren que la dosificación crónica con 0.625 mg es suficiente para inducir menstruaciones cíclicas artificiales con tratamiento secuencial con progestina y mantener la densidad mineral ósea después de lograr la madurez ósea.

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

La Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) reclutó aproximadamente 27,000 mujeres posmenopáusicas en su mayoría sanas en dos subestudios para evaluar los riesgos y beneficios de los estrógenos conjugados naturales de origen equino (EC) [0.625 mg al día] en monoterapia o en combinación con acetato de medroxiprogesterona (MPA) [0.625 mg/2.5 mg al día] en comparación con placebo en la prevención de ciertas enfermedades crónicas. El

criterio de valoración primario fue la incidencia de cardiopatía coronaria (CC) [definida como, infarto del miocardio (IM) no fatal, IM silencioso y muerte coronaria], con cáncer de mama invasivo como resultado adverso primario. El “índice global” incluye la aparición temprana de una CC, cáncer de mama invasivo, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar (EP), cáncer endometrial (solo en el subestudio de estrógenos conjugados en combinación con MPA), cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte por otras causas. El estudio no evaluó los efectos de los EC en monoterapia o de los EC más MPA sobre los síntomas de la menopausia.

Subestudio de WHI de estrógenos solos

El subestudio de WHI de estrógenos solos se suspendió prematuramente debido a que se observó un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, y se consideró que no se obtendría más información con respecto a los riesgos y beneficios del tratamiento con estrógenos solos en los criterios de valoración primarios predeterminados.

En la tabla 3 se presentan los resultados del subestudio con estrógenos solos, el cual incluyó 10,739 mujeres (edad promedio de 63.6 años, rango de 50 a 79; 75.3% caucásicas, 15.1% de raza negra, 6.1% hispanas, 3.6% otras), después de un seguimiento promedio de 7.1 años.

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

TABLA 3. RIESGO RELATIVO Y ABSOLUTO OBSERVADO EN EL SUBESTUDIO DE ESTRÓGENOS SOLOS DE WHI^a

Evento	Riesgo relativo EC versus placebo (nIC ^b del 95%)	Placebo N=5429	EC N=5310
		Riesgo absoluto por 10,000 mujeres-años	
Eventos CC ^c	0.95 (0.78-1.16)	57	54
IM no fatal ^c	0.91 (0.73-1.14)	43	40
Muerte por CC ^c	1.01 (0.71-1.43)	16	16
Todos los accidentes cerebrovasculares ^b	1.33(1.05-1.68)	33	45
Accidente cerebrovascular 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 colorectal ^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
Brazo inferior/fracturas de 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 total ^{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 pueden verse en www.nhlbi.nih.gov/whi.

^b Intervalos de confianza nominales no ajustados para aspectos múltiples y comparaciones múltiples.

^c Los resultados se basan en datos adjudicados centralmente para un seguimiento promedio de 7.1 años.

^d No incluido en el índice global.

^e Resultados se basan en un seguimiento promedio de 6.8 años.

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

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

La tabla 4 describe los resultados primarios del subestudio con estrógenos solos estratificados por edad al inicio.

TABLA 4. RESULTADOS DEL SUBESTUDIO DE ESTRÓGENOS SOLOS DE LA INICIATIVA DE SALUD DE LA MUJER ESTRATIFICADOS POR EDAD AL INICIO						
EDAD						
Objetivo final	50-59 años		60-69 años		70-79 años	
	EC (N=1,637)	Placebo (N=1,673)	EC (N=2,387)	Placebo (N=2,465)	EC (N=1,286)	Placebo (N=1,291)
CC^{a,b}						
Número de casos	21	34	96	106	84	77
Riesgo absoluto (N) ^c	17	27	58	62	98	88
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0.63 (0.36-1.09)		0.94 (0.71-1.24)		1.13 (0.82-1.54)	
Accidente cerebrovascular^b						
Número de casos	18	21	84	54	66	52
Riesgo absoluto (N) ^c	15	17	51	31	76	59
Cociente 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						
Número de casos	16	10	39	29	30	20
Riesgo absoluto (N) ^c	13	8	23	17	34	22
Cociente 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						
Número de casos	20	15	54	43	37	28
Riesgo absoluto (N) ^c	16	12	32	25	42	31
Cociente de riesgo ^d (IC del 95%)	1.37 (0.70-2.68)		2.82 (1.59-5.01)		3.77 (2.07-6.89)	
Embolia pulmonar^b						
Número de casos	12	8	28	17	12	14
Riesgo absoluto (N) ^c	10	6	17	10	14	16
Cociente 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 mama invasivo						
Número de casos	25	35	42	60	27	29
Riesgo absoluto (N) ^c	21	29	26	36	32	34
Cociente 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						
Número de casos	8	14	26	31	27	13

Riesgo absoluto (N) ^c	7	12	16	19	32	15
Cociente 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						
Número de casos	5	1	9	20	32	52
Riesgo absoluto (N) ^c	4	1	5	12	37	58
Cociente 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						
Número de casos	153	173	220	348	167	240
Riesgo absoluto (N) ^c	126	139	132	201	191	269
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0.90 (0.72-1.12)		0.63 (0.53-0.75)		0.70 (0.57-0.85)	
Mortalidad total^b						
Número de casos	34	48	129	131	134	113
Riesgo absoluto (N) ^c	28	38	77	75	153	127
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0.71 (0.46-1.11)		1.02 (0.80-1.30)		1.20 (0.93-1.55)	
a CC definida como infarto del miocardio o muerte coronaria.						
b Basado en datos adjudicados durante un tratamiento con duración media de 7.1 años.						
c El riesgo absoluto es por 10,000 personas-años.						
d Cociente de riesgo de TEV en comparación con mujeres entre 50 y 59 años que tomaban placebo.						

El tiempo de inicio del tratamiento con estrógenos respecto al inicio de la menopausia puede afectar el perfil general de riesgo-beneficio. El subestudio con estrógenos solos del estudio WHI estratificado por edad mostró en mujeres de 50 a 59 años una tendencia no significativa hacia un menor riesgo de CC y mortalidad total en comparación con placebo en mujeres que iniciaron la terapia hormonal más cerca de la menopausia que las que iniciaron el tratamiento a mayor distancia de la menopausia.

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

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

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

6. CONTRAINDICACIONES

No use Premarin® si tiene:

- Sospecha o diagnóstico de embarazo (ver sección Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).
- Sangrado uterino anormal no diagnosticado.
- Cáncer de mama conocido, sospechado o antecedentes de dicha enfermedad.
- Sospecha o diagnóstico de neoplasia dependiente de estrógenos (p. ej., Cáncer endometrial, hiperplasia endometrial).

- Historia de enfermedad tromboembólica arterial o activa confirmada (p. ej., Accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o tromboembolismo venoso (tal como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica.
- Desordenes de trombofilia conocidos (p. ej., Proteína C, proteína S, o deficiencia de antitrombina).
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Retención de líquidos

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

Hipertrigliceridemia

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

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

Insuficiencia hepática y antecedentes de ictericia colestásica

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

Hipertensión Arterial Elevada

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

Exacerbación de otros padecimientos

La terapia estrogénica puede causar exacerbación del asma, epilepsia, migraña con o sin aura, otosclerosis, porfiria, lupus eritematoso sistémico, y hemangiomas hepáticos, y deberá utilizarse con precaución en mujeres con estos padecimientos.

La endometriosis puede exacerbarse con la administración de la terapia estrogénica. Se han reportado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas después de una histerectomía con terapia con estrógenos solos. Para las mujeres que se sabe que tienen endometriosis residual después de una histerectomía, se debe considerar la adición de progestina.

Hipocalcemia

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

Hipotiroidismo

La administración de estrógenos induce un incremento de los niveles de globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG, por sus siglas en inglés). Las pacientes que dependen de una terapia de reemplazo de hormona tiroidea, y que reciben terapia estrogénica, pueden requerir dosis mayores de su terapia de reemplazo de hormona tiroidea. A estas mujeres se les debe tener monitoreada su función tiroidea para mantener sus niveles de hormona tiroidea libre en un rango aceptable (Ver sección Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio).

Monitoreo de laboratorio

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

Efectos sobre la habilidad de conducir o utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la habilidad de manejar o utilizar máquinas.

General

Terapia combinada de estrógenos y progestinas:

Hay riesgos incrementados y/o adicionales que pueden estar asociados con el uso de la terapia de combinación estrógenos más progestina comparada con el uso de regímenes de estrógenos solos. Estos incluyen un riesgo incrementado de infarto al miocardio, embolia pulmonar, cáncer invasivo de mama y cáncer de ovario.

Riesgo cardiovascular

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

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

Los pacientes con riesgo de desarrollar migrañas con aura pueden tener riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico y deben mantenerse bajo estrecha observación.

Accidente Cerebrovascular

En el subestudio de estrógenos solos de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI por sus siglas en inglés) se reportó un incremento estadísticamente significativo del riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres de 50 a 79 años que habían recibido diariamente EC (0.625 mg) en comparación con aquellas que recibieron placebo (45 versus 33 por 10,000 mujeres-año). El incremento en el riesgo se demostró en el primer año y persistió.

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

Si ocurre un accidente cerebrovascular o se sospecha, Premarin® deberá ser discontinuado inmediatamente (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Tromboembolia venosa (TEV)

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

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

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

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

Neoplasias malignas

Cáncer endometrial

El uso de estrógenos sin oposición en mujeres con un útero intacto ha sido asociado con un aumento en el riesgo de cáncer endometrial (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

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

La vigilancia clínica es importante para todas las mujeres que toman estrógenos o la combinación de estrógenos más progestina. Deberán tomarse medidas adecuadas de diagnóstico para descartar neoplasia maligna en todos los casos de sangrado uterino anormal persistente o recurrente no diagnosticado.

Cáncer de mama

Los estudios que incluyen el uso de estrógenos por mujeres posmenopáusicas han reportado resultados inconsistentes en el riesgo de cáncer de mama. El ensayo clínico aleatorizado más importante que aporta información acerca de este asunto es el de WHI (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia). En el subestudio de WHI de estrógenos solos, después de un promedio de 7.1 años de seguimiento, los EC (0.625 mg diariamente) no estuvieron asociados con un incremento en el riesgo de cáncer de mama invasivo. Algunos estudios observacionales han reportado un incremento en el riesgo de cáncer de mama para la terapia estrogénica solos después de varios años de uso. El riesgo incrementa con la duración del uso, y parece regresar al nivel inicial dentro de aproximadamente cinco años después de detener el tratamiento (solo los estudios observacionales tienen datos sustanciales sobre el riesgo después de suspender el tratamiento).

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

Cáncer de ovario

En algunos estudios epidemiológicos, el uso de terapia estrogénica se ha asociado con un riesgo incrementado de cáncer de ovario después de muchos años de uso. Otros estudios epidemiológicos no han encontrado estas asociaciones.

Demencia

El grupo de estrógeno solo del WHIMS, un estudio adicional del WHI que inscribió a mujeres postmenopáusicas de entre 65 y 79 años, reportó un riesgo relativo (RR) de desarrollar una probable demencia en el grupo de estrógenos conjugados solos versus el grupo placebo de 1.49 [RR 1.49 (IC del 95%: 0.83-2.66)] (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Se desconoce si estos hallazgos aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

Colecistopatía

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

Hipercalcemia

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

Terapia paliativa en hombres

En un gran ensayo clínico prospectivo realizado en hombres, se ha demostrado que dosis altas de estrógenos (5 mg de estrógenos conjugados por día), comparables con los utilizados para tratar el cáncer de próstata y mama, incrementan los riesgos de infarto de miocardio no mortal, embolia pulmonar, y tromboflebitis.

Inmune

Angioedema

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

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Premarin® no deben utilizarse durante el embarazo (Ver sección Contraindicaciones).

Si el embarazo ocurre durante la medicación con Premarin®, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Lactancia

Premarin® no debe usarse durante la lactancia.

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

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas se enlistan en la Tabla en categorías de frecuencia de acuerdo con CIOMS:

Muy comunes:	≥ 10%
Comunes:	≥ 1% y < 10%
No comunes:	≥ 0.1% y < 1%
Raras:	≥ 0.01% < 0.1%
Muy raras:	< 0.01%
Desconocidas	No se puede calcular a partir de los datos disponibles

TABLA 5: TABLA DE REACCIONES ADVERSAS CON TABLETAS DE ESTROGENOS CONJUGADOS (EC)	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
No común	Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)	
Raras	Cáncer de mama, cáncer de ovario, cambios mamarios fibroquísticos; potenciación del crecimiento de un meningioma benigno
Muy rara	Cáncer de endometrio; aumento de tamaño de hemangiomas hepáticos
Trastornos en el sistema inmunológico	
No común	Hipersensibilidad
Raras	Urticaria, angioedema; reacciones anafilácticas/anafilactoides
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Rara	Intolerancia a la glucosa
Muy raras	Exacerbación de porfiria; hipocalcemia (en pacientes con una enfermedad que pueda predisponer a una hipocalcemia severa)
Trastornos psiquiátricos	
No comunes	Cambios en la libido; alteraciones en el estado de ánimo; depresión; demencia
Rara	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	
No comunes	Mareo; cefalea; migraña; nerviosismo
Raras	Accidente cerebrovascular/apoplejía; exacerbación de la epilepsia
Muy rara	Exacerbación de la corea
Trastornos oculares	
No común	Intolerancia a lentes de contacto
Muy rara	Trombosis vascular de la retina
Trastornos cardiacos	
Rara	Infarto del miocardio
Trastornos vasculares	
No comunes	Trombosis venosa; embolia pulmonar
Rara	Tromboflebitis superficial
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Rara	Exacerbación de asma
Trastornos gastrointestinales	
No comunes	Náusea; distensión; dolor abdominal
Raras	Vómito; pancreatitis; colitis isquémica
Trastorno hepatobiliar	
No común	Colecistopatía
Muy rara	Ictericia colestásica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Común	Alopecia

No comunes	Cloasma/melasma; hirsutismo; prurito, exantema cutáneo
Muy raras	Eritema multiforme; eritema nodoso
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Comunes	Artralgias; calambres en piernas
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	
Comunes	Sangrado uterino anormal; mastalgia, sensibilidad mamaria a la palpación, agrandamiento mamario; secreción; leucorrea
No comunes	Cambio en el flujo menstrual; cambio en el ectropión cervical y secreción
Raras	Dismenorrea/dolor pélvico; galactorrea; aumento en el tamaño de leiomiomas uterinos
Muy rara	Hiperplasia del endometrio
Desconocida	Ginecomastia en hombres
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	
No común	Edema
Investigaciones	
Comunes	Cambios en el peso (aumento o reducción); aumento en los triglicéridos
Muy rara	Elevación de la presión arterial

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

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

Lamotrigina

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

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Cuenta plaquetaria incrementada; niveles disminuidos de antitrombina III e incremento del antígeno plasminógeno y de su actividad.

Los estrógenos pueden aumentar la globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG, por sus siglas en inglés) lo que lleva a un incremento en la hormona tiroidea total circulante, medida por el yodo unido a proteínas (PBI, por sus siglas en inglés), niveles T₄ por columna o

radioinmunoensayo o niveles T₃ por radioinmunoensayo. La captación de la resina T₃ disminuye, reflejando niveles elevados de TBG. Las concentraciones de T₄ libre y T₃ libre no se alteran.

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

Aumento de las concentraciones plasmáticas de subfracción de colesterol HDL y HDL₂, concentraciones reducidas de colesterol LDL, aumento de los niveles de triglicéridos.

Tolerancia a la glucosa deteriorada.

La respuesta a metirapona puede disminuir.

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

Ver sección Precauciones generales.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

Las tabletas se deben tomar enteras, no dividir, triturar, masticar o disolver tabletas en la boca.

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

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

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

El ajuste de la dosis debe ser realizado basado en la respuesta individual de la paciente.

Prevención de osteoporosis posmenopáusica

- Cuando se prescribe únicamente para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, la terapia sólo debe considerarse para mujeres con un riesgo significativo de osteoporosis y se deben considerar cuidadosamente los medicamentos sin estrógenos.

Tratamiento de hipogonadismo femenino

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

Tratamiento de castración femenina o insuficiencia ovárica primaria

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

Tratamiento del cáncer de mama (de manera paliativa solamente)

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

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

- 1.25 mg a 2.5 mg tres veces al día.

Uso en niños

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

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

Uso en pacientes de edad avanzada

No ha habido el número suficiente de mujeres de edad avanzada involucradas en estudios clínicos utilizando Premarin® para determinar si las personas mayores de 65 años difieren de las sujetos más jóvenes en su respuesta a Premarin®.

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

En el subestudio de estrógeno solo de WHI (EC diario [0.625 mg] *versus* placebo) hubo un mayor riesgo relativo de accidente cerebrovascular en mujeres mayores de 65 años (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia – Estudio WHI).

Estudio de Memoria de la Iniciativa de la Salud de las Mujeres (WHIMS por sus siglas en inglés)

En el estudio WHIMS de mujeres posmenopáusicas de 65 a 79 años, hubo un mayor riesgo de desarrollar demencia probable en mujeres que recibieron estrógeno solo en comparación con el placebo. Se desconoce si este hallazgo aplica a las mujeres posmenopáusicas más jóvenes (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia y sección Precauciones generales).

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 21, 28 o 42 tabletas de 0.625 mg en envase de burbuja en una bolsa de PET/Al/PE.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese la caja bien cerrada.
Consérvese a no más de 25°C.
Precaución: Este medicamento contiene lactosa.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños.
Su venta requiere receta médica.
No se emplee si hay sospecha de embarazo.
No use PREMARIN, durante el embarazo o lactancia.
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
y a la línea de Pfizer 800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

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

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 31395 SSA IV.
®Marca Registrada

<i>Para Control de Pfizer México</i>	
Autor:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	23Feb2024
Aprobador y revisor médico:	Martha Pastrana
Fecha de aprobación:	01Marzo2024
Referencia:	CDSv30.0 (6Dic23)
Descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 6. Contraindicaciones, 7. Precauciones generales, 9. Reacciones secundarias y adversas, 10. Interacciones medicamentosas y de otro género, 11. Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio, 13. Dosis y vía de administración, 15. Presentaciones, 16. Recomendaciones sobre el almacenamiento, 17. Leyendas de protección, 18. Nombre y domicilio del laboratorio

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Premarin®
Estrógenos conjugados de origen equino
Tabletas
0.625 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Premarin®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Estrógenos conjugados de origen equino

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Estrógenos conjugados de origen equino

0.625 mg

Excipiente cbp

1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de síntomas vasomotores de intensidad moderada a severa asociados con la menopausia.

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

Prevención de osteoporosis posmenopáusica en mujeres con riesgo de fracturas futuras.

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

Tratamiento de cáncer de mama (solamente de manera paliativa) en mujeres y hombres seleccionados apropiadamente con enfermedad metastásica.

Tratamiento de carcinoma andrógeno dependiente de próstata avanzado (solamente de manera paliativa).

5. CONTRAINDICACIONES

No use Premarin® si tiene:

- Sospecha o diagnóstico de embarazo (ver sección Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).
- Sangrado uterino anormal no diagnosticado.
- Cáncer de mama conocido, sospechado o antecedentes de dicha enfermedad.
- Sospecha o diagnóstico de neoplasia dependiente de estrógenos (p. ej., Cáncer endometrial, hiperplasia endometrial).
- Historia de enfermedad tromboembólica arterial o activa confirmada (p. ej., Accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o tromboembolismo venoso (tal como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).

- Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica.
- Desordenes de trombofilia conocidos (p. ej., Proteína C, proteína S, o deficiencia de antitrombina).
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Retención de líquidos

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

Hipertrigliceridemia

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

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

Insuficiencia hepática y antecedentes de ictericia colestásica

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

Hipertensión Arterial Elevada

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

Exacerbación de otros padecimientos

La terapia estrogénica puede causar exacerbación del asma, epilepsia, migraña con o sin aura, otosclerosis, porfiria, lupus eritematoso sistémico, y hemangiomas hepáticos, y deberá utilizarse con precaución en mujeres con estos padecimientos.

La endometriosis puede exacerbarse con la administración de la terapia estrogénica. Se han reportado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas después de una histerectomía con terapia con estrógenos solos. Para las mujeres que se sabe que tienen endometriosis residual después de una histerectomía, se debe considerar la adición de progestina.

Hipocalcemia

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

Hipotiroidismo

La administración de estrógenos induce un incremento de los niveles de globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG, por sus siglas en inglés). Las pacientes que dependen de una terapia de reemplazo de hormona tiroidea, y que reciben terapia estrogénica, pueden requerir dosis mayores de su terapia de reemplazo de hormona tiroidea. A estas mujeres se les debe tener monitoreada su función tiroidea para mantener sus niveles de hormona tiroidea libre en un rango aceptable (Ver sección Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio).

Monitoreo de laboratorio

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

Efectos sobre la habilidad de conducir o utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la habilidad de manejar o utilizar máquinas.

General

Terapia combinada de estrógenos y progestinas:

Hay riesgos incrementados y/o adicionales que pueden estar asociados con el uso de la terapia de combinación estrógenos más progestina comparada con el uso de regímenes de estrógenos solos. Estos incluyen un riesgo incrementado de infarto al miocardio, embolia pulmonar, cáncer invasivo de mama y cáncer de ovario.

Riesgo cardiovascular

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

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

Los pacientes con riesgo de desarrollar migrañas con aura pueden tener riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico y deben mantenerse bajo estrecha observación.

Accidente Cerebrovascular

En el subestudio de estrógenos solos de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI por sus siglas en inglés) se reportó un incremento estadísticamente significativo del riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres de 50 a 79 años que habían recibido diariamente EC (0.625 mg) en comparación con aquellas que recibieron placebo (45 versus 33 por 10,000 mujeres-año). El incremento en el riesgo se demostró en el primer año y persistió.

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

Si ocurre un accidente cerebrovascular o se sospecha, Premarin® deberá ser discontinuado inmediatamente (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Tromboembolia venosa (TEV)

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

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

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

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

Neoplasias malignas

Cáncer endometrial

El uso de estrógenos sin oposición en mujeres con un útero intacto ha sido asociado con un aumento en el riesgo de cáncer endometrial (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

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

La vigilancia clínica es importante para todas las mujeres que toman estrógenos o la combinación de estrógenos más progestina. Deberán tomarse medidas adecuadas de diagnóstico para descartar neoplasia maligna en todos los casos de sangrado uterino anormal persistente o recurrente no diagnosticado.

Cáncer de mama

Los estudios que incluyen el uso de estrógenos por mujeres posmenopáusicas han reportado resultados inconsistentes en el riesgo de cáncer de mama. El ensayo clínico aleatorizado más importante que aporta información acerca de este asunto es el de WHI (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia). En el subestudio de WHI de estrógenos solos, después de un promedio de 7.1 años de seguimiento, los EC (0.625 mg diariamente) no estuvieron asociados con un incremento en el riesgo de cáncer de mama invasivo. Algunos estudios observacionales han reportado un incremento en el riesgo de cáncer de mama para la terapia estrogénica solos después de varios años de uso. El riesgo incrementa con la duración del uso, y parece regresar al nivel inicial dentro de aproximadamente cinco años después de detener el tratamiento (solo los estudios observacionales tienen datos sustanciales sobre el riesgo después de suspender el tratamiento).

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

Cáncer de ovario

En algunos estudios epidemiológicos, el uso de terapia estrogénica se ha asociado con un riesgo incrementado de cáncer de ovario después de muchos años de uso. Otros estudios epidemiológicos no han encontrado estas asociaciones.

Demencia

El grupo de estrógeno solo del WHIMS, un estudio adicional del WHI que inscribió a mujeres postmenopáusicas de entre 65 y 79 años, reportó un riesgo relativo (RR) de desarrollar una probable demencia en el grupo de estrógenos conjugados solos versus el grupo placebo de 1.49 [RR 1.49 (IC del 95%: 0.83-2.66)] (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Se desconoce si estos hallazgos aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

Colecistopatía

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

Hipercalcemia

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

Terapia paliativa en hombres

En un gran ensayo clínico prospectivo realizado en hombres, se ha demostrado que dosis altas de estrógenos (5 mg de estrógenos conjugados por día), comparables con los utilizados para tratar el cáncer de próstata y mama, incrementan los riesgos de infarto de miocardio no mortal, embolia pulmonar, y tromboflebitis.

Inmune

Angioedema

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

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Premarin® no deben utilizarse durante el embarazo (Ver sección Contraindicaciones).

Si el embarazo ocurre durante la medicación con Premarin®, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Lactancia

Premarin® no debe usarse durante la lactancia.

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

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas se enlistan en la Tabla en categorías de frecuencia de acuerdo con CIOMS:

Muy comunes:	≥ 10%
Comunes:	≥ 1% y < 10%
No comunes:	≥ 0.1% y < 1%
Raras:	≥ 0.01% < 0.1%
Muy raras:	< 0.01%
Desconocidas	No se puede calcular a partir de los datos disponibles

TABLA 5: TABLA DE REACCIONES ADVERSAS CON TABLETAS DE ESTROGENOS CONJUGADOS (EC)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
No común	Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)	
Raras	Cáncer de mama, cáncer de ovario, cambios mamarios fibroquísticos; potenciación del crecimiento de un meningioma benigno
Muy rara	Cáncer de endometrio; aumento de tamaño de hemangiomas hepáticos
Trastornos en el sistema inmunológico	
No común	Hipersensibilidad
Raras	Urticaria, angioedema; reacciones anafilácticas/anafilactoides
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Rara	Intolerancia a la glucosa
Muy raras	Exacerbación de porfiria; hipocalcemia (en pacientes con una enfermedad que pueda predisponer a una hipocalcemia severa)
Trastornos psiquiátricos	
No comunes	Cambios en la libido; alteraciones en el estado de ánimo; depresión; demencia
Rara	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	
No comunes	Mareo; cefalea; migraña; nerviosismo
Raras	Accidente cerebrovascular/apoplejía; exacerbación de la epilepsia
Muy rara	Exacerbación de la corea
Trastornos oculares	
No común	Intolerancia a lentes de contacto
Muy rara	Trombosis vascular de la retina
Trastornos cardíacos	
Rara	Infarto del miocardio
Trastornos vasculares	
No comunes	Trombosis venosa; embolia pulmonar
Rara	Tromboflebitis superficial
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Rara	Exacerbación de asma
Trastornos gastrointestinales	
No comunes	Náusea; distensión; dolor abdominal
Raras	Vómito; pancreatitis; colitis isquémica
Trastorno hepatobiliar	
No común	Colecistopatía
Muy rara	Ictericia colestásica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Común	Alopecia
No comunes	Cloasma/melasma; hirsutismo; prurito, exantema cutáneo
Muy raras	Eritema multiforme; eritema nodoso

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Comunes	Artralgias; calambres en piernas
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	
Comunes	Sangrado uterino anormal; mastalgia, sensibilidad mamaria a la palpación, agrandamiento mamario; secreción; leucorrea
No comunes	Cambio en el flujo menstrual; cambio en el ectropión cervical y secreción
Raras	Dismenorrea/dolor pélvico; galactorrea; aumento en el tamaño de leiomiomas uterinos
Muy rara	Hiperplasia del endometrio
Desconocida	Ginecomastia en hombres
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	
No común	Edema
Investigaciones	
Comunes	Cambios en el peso (aumento o reducción); aumento en los triglicéridos
Muy rara	Elevación de la presión arterial

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

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

Lamotrigina

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

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

Ver sección Precauciones generales.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

Las tabletas se deben tomar enteras, no dividir, triturar, masticar o disolver tabletas en la boca.

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

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

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

El ajuste de la dosis debe ser realizado basado en la respuesta individual de la paciente.

Prevención de osteoporosis posmenopáusica

- Cuando se prescribe únicamente para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, la terapia sólo debe considerarse para mujeres con un riesgo significativo de osteoporosis y se deben considerar cuidadosamente los medicamentos sin estrógenos.

Tratamiento de hipogonadismo femenino

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

Tratamiento de castración femenina o insuficiencia ovárica primaria

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

Tratamiento del cáncer de mama (de manera paliativa solamente)

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

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

- 1.25 mg a 2.5 mg tres veces al día.

Uso en niños

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

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

Uso en pacientes de edad avanzada

No ha habido el número suficiente de mujeres de edad avanzada involucradas en estudios clínicos utilizando Premarin® para determinar si las personas mayores de 65 años difieren de las sujetos más jóvenes en su respuesta a Premarin®.

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

En el subestudio de estrógeno solo de WHI (EC diario [0.625 mg] *versus* placebo) hubo un mayor riesgo relativo de accidente cerebrovascular en mujeres mayores de 65 años (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia – Estudio WHI).

Estudio de Memoria de la Iniciativa de la Salud de las Mujeres (WHIMS por sus siglas en inglés)

En el estudio WHIMS de mujeres posmenopáusicas de 65 a 79 años, hubo un mayor riesgo de desarrollar demencia probable en mujeres que recibieron estrógeno solo en comparación con el placebo. Se desconoce si este hallazgo aplica a las mujeres posmenopáusicas más jóvenes (Ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia y sección Precauciones generales).

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 21, 28 o 42 tabletas de 0.625 mg en envase de burbuja en una bolsa de PET/Al/PE.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Precaución: Este medicamento contiene lactosa.
No se deje al alcance de los niños.
Su venta requiere receta médica.
No se emplee si hay sospecha de embarazo.
No use PREMARIN, durante el embarazo o lactancia.
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
y a la línea de Pfizer 800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

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

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 31395 SSA IV.
®Marca Registrada

Para Control de Pfizer México	
Autor:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	23Feb2024
Aprobador y revisor médico:	Martha Pastrana
Fecha de aprobación:	01Marzo2024
Referencia:	CDSv30.0 (6Dic23)
Descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 6. Contraindicaciones, 7. Precauciones generales, 9. Reacciones secundarias y adversas, 10. Interacciones medicamentosas y de otro género, 11. Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio, 13. Dosis y vía de administración, 15. Presentaciones, 16.

	Recomendaciones sobre el almacenamiento, 17. Leyendas de protección, 18. Nombre y domicilio del laboratorio
--	---