



" 2017 - Año de las Energías Renovables "

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **3 1 8 7**

BUENOS AIRES, **04 ABR 2017**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009459-12-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, para el producto PREMARIN CD - PREMARIN / ESTRÓGENOS CONJUGADOS, forma farmacéutica y concentración: GRÁGEAS, ESTRÓGENOS CONJUGADOS 0,625 mg - CREMA VAGINAL, ESTRÓGENOS CONJUGADOS 0,625 mg, autorizado por el Certificado N° 25.836.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 685 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

UP
M
7



" 2017 - Año de las Energías Renovables "

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº

3187

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos de PREMARIN CD (GRAGEAS) fojas 467 a 493, fojas 494 a 520 y fojas 521 a 547, desglosándose fojas 467 a 493, proyectos de prospectos de PREMARIN (CREMA VAGINAL) fojas 579 a 603, fojas 604 a 628 y fojas 629 a 653, desglosándose fojas 579 a 603, para la Especialidad Medicinal denominada PREMARIN CD - PREMARIN / ESTRÓGENOS CONJUGADOS, forma farmacéutica y concentración: GRÁGEAS, ESTRÓGENOS CONJUGADOS 0,625 mg - CREMA VAGINAL, ESTRÓGENOS CONJUGADOS 0,625 mg, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

Handwritten signatures and initials: "UP" and "M" with a large flourish, and a large handwritten "1" below.



" 2017 - Año de las Energías Renovables "

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **3 1 8 7**

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 25.836 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-009459-12-0

DISPOSICIÓN N°

3 1 8 7

mel

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

Premarin
Estrógenos conjugados
VENTA BAJO RECETA
Crema vaginal

3787

04 ABR 2017

INDUSTRIA CANADIENSE

FORMULA

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

ACCION TERAPEUTICA

Preparación con estrógenos conjugados destinada al uso tópico intravaginal.

INDICACIONES

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

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

ACCION FARMACOLOGICA

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

FARMACODINAMIA, EFICACIA CLINICA

Efectos sobre los síntomas vasomotores

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

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

Tratamiento (N° de pacientes) Período (semana)	N° de sofocos/Día			Valores de <i>p</i> vs. Placebo ^a
	Basal Media ± DS	Observados Media ± DS	Variación media ± DS	
EC 0,625 mg (n=27)				
4	12,29 ± 3,89	1,95 ± 2,77	-10,34 ± 4,73	< 0,001
12	12,29 ± 3,89	0,75 ± 1,82	-11,54 ± 4,62	< 0,001
EC 0,45 mg (n=32)				
4	12,25 ± 5,04	5,04 ± 5,31	-7,21 ± 4,75	< 0,001
12	12,25 ± 5,04	2,32 ± 3,32	-9,93 ± 4,64	< 0,001
EC 0,3 mg (n=30)				
4	13,77 ± 4,78	4,65 ± 3,71	-9,12 ± 4,71	< 0,001
12	13,77 ± 4,78	2,52 ± 3,23	-11,25 ± 4,60	< 0,001
Placebo (n=28)				
4	11,69 ± 3,87	7,89 ± 5,28	-3,80 ± 4,71	-
12	11,69 ± 3,87	5,71 ± 5,22	-5,98 ± 4,60	-

a- Basados en análisis de covarianza con tratamiento como factor y basal como covariable.

Efectos sobre la atrofia vulvovaginal

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

Efectos sobre la vaginitis atrófica

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

vulvovaginal (definido como el síntoma moderado a severo identificado en la visita basal por cada mujer como el más molesto para ella); porcentaje de células superficiales vaginales y porcentaje de células parabasales vaginales; y pH vaginal.

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

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

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

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

Dispareunia*	PCV 0,5 g 2v/sem ^a		Placebo 0,5 g 2v/sem ^a		PCV 0,5 g 21/7 ^b		Placebo 0,5 g 21/7 ^b	
	n	Media (DS)	n	Media (DS)	n	Media (DS)	n	Media (DS)
Basal	52	2,43 (0,76)	22	2,28 (1,04)	50	2,26 (0,99)	18	2,32 (0,88)
Semana 12	52	0,88 (0,96)	21	1,63 (1,16)	50	0,77 (1,05)	18	1,92 (1,03)
Semana 12 Variación desde basal	52	-1,55 (0,92)	21	-0,62 (1,23)	50	-1,48 (1,17)	18	-0,40 (1,01)
Valor de p vs. placebo	< 0,001 ^c		--		< 0,001 ^d		--	

^a PCV 2v/sem = aplicación de PCV dos veces por semana

^b PCV 21/7 = aplicación de PCV durante 21 días y 7 días sin tratamiento.

^c Comparación de PCV 2v/sem con placebo 2v/sem

^d Comparación de PCV 21/7 con placebo 21/7

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

Efectos sobre la densidad mineral ósea

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

El estudio HOPE fue un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con droga activa/placebo en mujeres posmenopáusicas sanas con útero. Las mujeres (edad promedio 53,3±4,9 años) con menopausia promedio de 2,3±0,9 años tomaban un

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

comprimido de 600 mg de calcio elemental (Caltrate) por día. No se permitieron suplementos de vitamina D. Las mujeres recibieron 0,625 mg, 0,45 mg, 0,3 mg de EC o placebo. La prevención de la pérdida ósea se evaluó por densitometría ósea, principalmente de columna lumbar anteroposterior (L₂ a L₄). En forma secundaria, también se analizaron las mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) de todo el organismo, cuello femoral y trocánter. Como marcadores de recambio óseo se empleó osteocalcina sérica, calcio urinario y N-telopéptido en los ciclos 6, 13, 19 y 26.

Población por intención de tratar

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

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

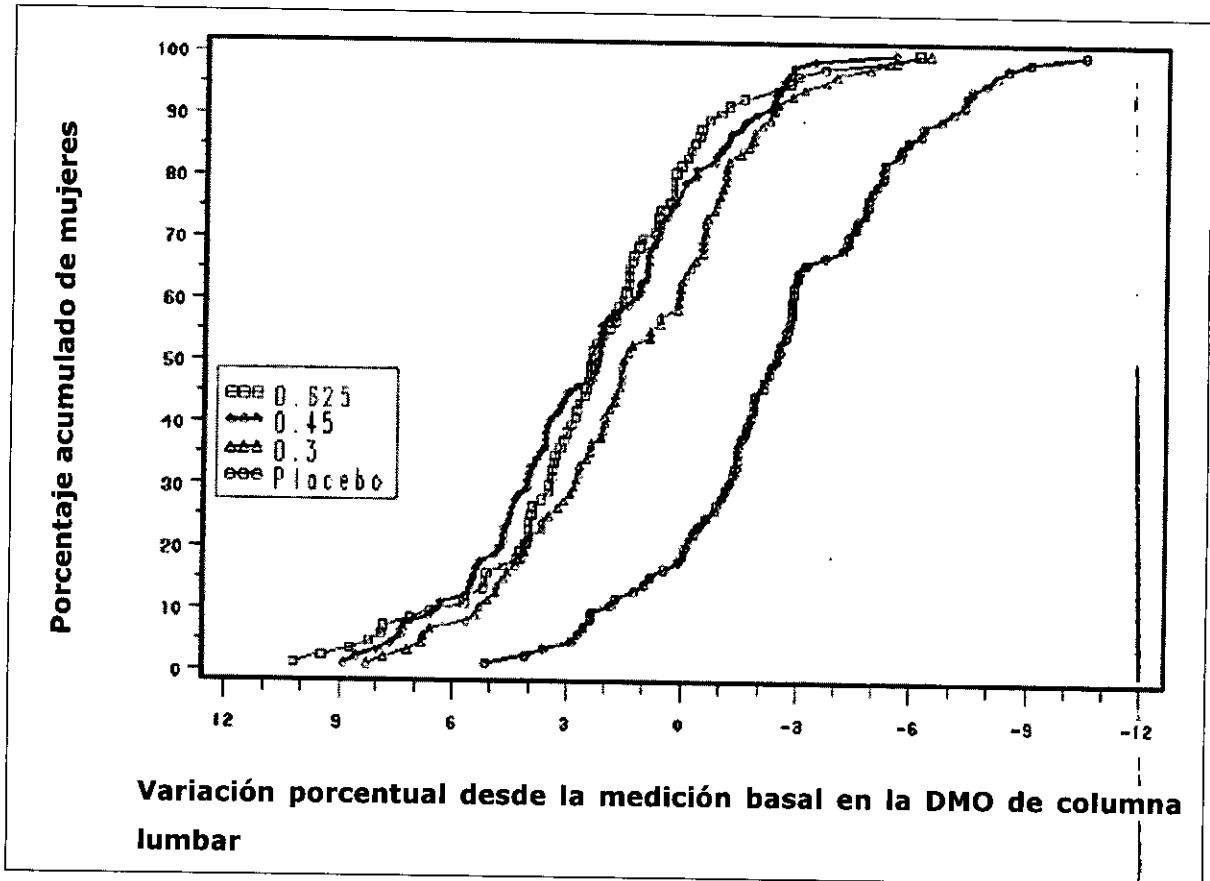
Región evaluada Grupo de tratamiento ^a	Nº de mujeres	Basal (g/cm ²) Media ± DS	Variación desde basal (%) Media ajustada ± ES	Valor de p vs. placebo
DMO L ₂ - L ₄				
0,625	83	1,17 ± 0,15	2,46 ± 0,37	< 0,001
0,45	91	1,13 ± 0,15	2,26 ± 0,35	< 0,001
0,3	87	1,14 ± 0,15	1,13 ± 0,36	< 0,001
Placebo	85	1,14 ± 0,14	-2,45 ± 0,36	
DMO organismo total				
0,625	84	1,15 ± 0,08	0,68 ± 0,17	< 0,001
0,45	91	1,14 ± 0,08	0,74 ± 0,16	< 0,001
0,3	87	1,14 ± 0,07	0,40 ± 0,17	< 0,001
Placebo	85	1,13 ± 0,08	-1,50 ± 0,17	
DMO cuello femoral				
0,625	84	0,91 ± 0,14	1,82 ± 0,45	< 0,001
0,45	91	0,89 ± 0,13	1,84 ± 0,44	< 0,001
0,3	87	0,86 ± 0,11	0,62 ± 0,45	< 0,001
Placebo	85	0,88 ± 0,14	-1,72 ± 0,45	
DMO trocánter femoral				
0,625	84	0,78 ± 0,13	3,82 ± 0,58	< 0,001
0,45	91	0,76 ± 0,12	3,16 ± 0,56	0,003
0,3	87	0,75 ± 0,10	3,05 ± 0,57	0,005
Placebo	85	0,75 ± 0,12	0,81 ± 0,58	

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

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

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

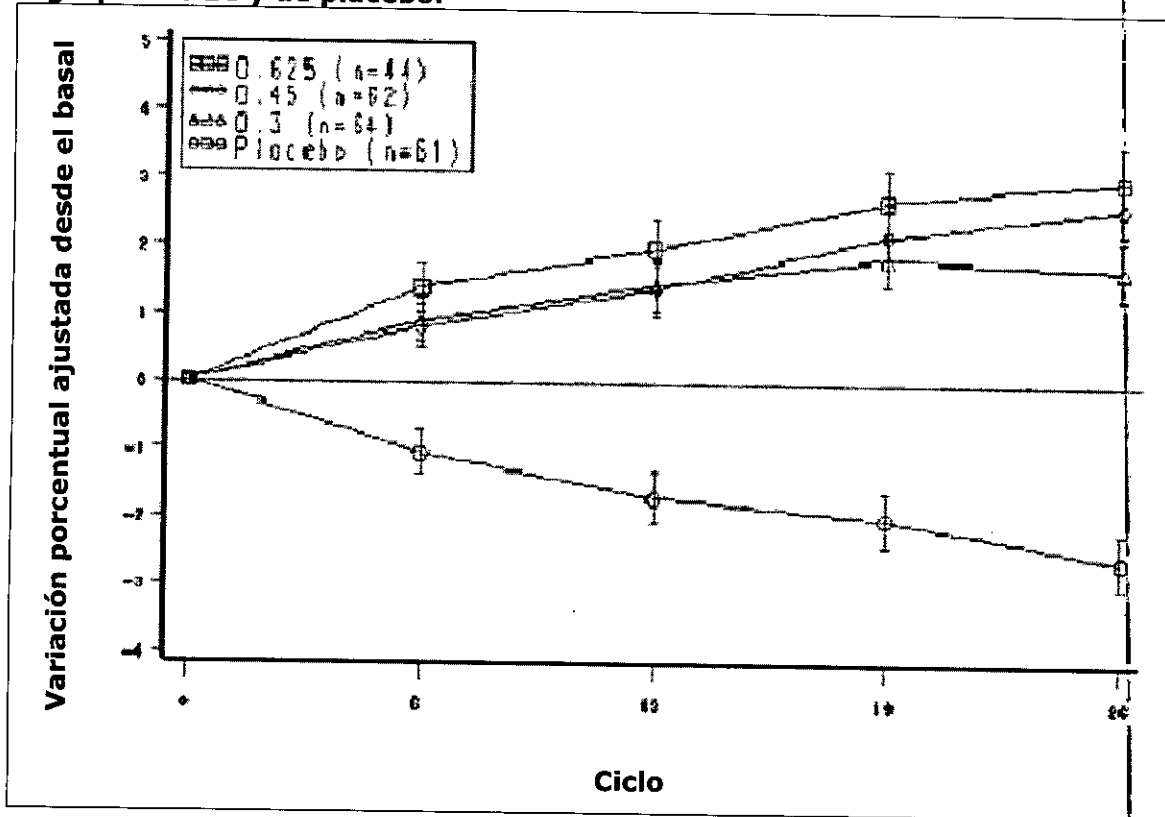


La Figura 2 ilustra la variación porcentual media desde el basal en la DMO L₂ a L₄ de las mujeres que completaron el estudio de densidad ósea con barras de error standard por grupo de tratamiento. Se observaron diferencias significativas entre cada uno de los grupos de tratamiento con EC y el grupo de placebo en los ciclos 6, 13, 19 y 26.

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

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



Los marcadores de recambio óseo osteocalcina sérica y N-telopéptido urinario disminuyeron significativamente ($p < 0,001$) en todos los grupos de tratamiento activo en los ciclos 6, 13, 19 y 26 en comparación con el grupo de placebo. Se observaron mayores reducciones medias desde la medición basal con los grupos activos que con el placebo. Las diferencias significativas con el placebo se observaron con menor frecuencia en el calcio urinario.

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

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Acreditada Legal

causas. Estos subestudios no evalúan los efectos de tratamiento de reemplazo hormonal en los síntomas menopáusicos.

Subestudio WHI con estrógenos como monoterapia

El subestudio con estrógenos solos fue suspendido en forma prematura debido a que se observó un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular y se consideró que no se obtendría mayor información de los riesgos y beneficios de los estrógenos solos en las variables principales predeterminadas.

No se registraron efectos globales sobre los eventos de enfermedad coronaria (definidos como IM no fatal, IM silente o muerte, debidos a enfermedad coronaria) ni incidencia de cáncer de mama en las mujeres que recibieron estrógenos solos en comparación con el grupo de placebo.

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

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

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

- ^a Adaptado de numerosas publicaciones de WHI. Las publicaciones de WHI se pueden ver en [www.nhlbi.nih.gov / whi](http://www.nhlbi.nih.gov/whi)
- ^b Intervalos de confianza nominales no ajustados para observaciones múltiples y comparaciones múltiples.
- ^c Los resultados se basan en datos establecidos en forma central para un seguimiento promedio de 7,1 años.
- ^d No incluido en el índice global.
- ^e Los resultados se basan en un seguimiento promedio de 6,8 años.
- ^f Todas las muertes, salvo por cáncer de mama o colorrectal, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar o enfermedad coronaria diagnosticada o probable.
- ^g Un subgrupo de eventos se combinaron en un "índice global", definido como la primera aparición de enfermedad coronaria, cáncer de mama invasivo, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, cáncer colorrectal, fractura de cadera, o muerte debido a otras causas.

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

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

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

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

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

Subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI

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

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

Los resultados del subestudio de EC más AMP, que incluyó a 16.608 mujeres (edad promedio de 63 años, rango de 50 a 79; 83,9% blancas, 6,8% afroamericanas, 5,5%
LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

hispanas, 3,9% de otro origen étnico), se presentan en la Tabla 5. Estos resultados reflejan datos adjudicados en forma centralizada después de un seguimiento promedio de 5,6 años.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

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

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

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

En el subestudio WHIMS de estrógenos más progestágenos se inscribió a 4532 mujeres posmenopáusicas predominantemente sanas de 65 años y mayores (el 47% de 65 o 69 años; el 35% de 70 a 74 años; el 18% de 75 años o más) para evaluar los efectos de la administración de EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) diarios sobre la incidencia de la demencia probable (resultado primario) en comparación con placebo.

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

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

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

FARMACOCINETICA

Absorción

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

Distribución

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Directora Técnica
Apoderada Legal

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

Metabolismo

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

Excreción

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

Uso en Poblaciones Especiales

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

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

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

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

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

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

Tratamiento de la atrofia vulvovaginal:

Dosis habitual: 1/2 a 2 gramos diarios, administrados por vía intravaginal o tópica, según la gravedad de la patología. En general, las mujeres deben comenzar con la concentración posológica 0,5 g. Para intentar la discontinuación o disminución de esta medicación se deberá tomar un intervalo de 3 a 6 meses.

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

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

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

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

CONTRAINDICACIONES

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

ADVERTENCIAS:

Monoterapia con estrógenos

Cáncer de endometrio

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

Riesgo cardiovascular y demencia probable

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

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

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

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

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

Tratamiento con estrógenos más progestágenos

Riesgo cardiovascular y demencia probable

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

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

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

Cáncer de mama

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

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Asesora Legal

General

Riesgo de absorción sistémica

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

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

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

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

Riesgo cardiovascular

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

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

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

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

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

Accidente cerebrovascular

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

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

En el subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI, se registró un aumento significativo desde el punto de vista estadístico del riesgo de accidente cerebrovascular informado en mujeres (50 a 79 años) que recibieron EC diarios (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) en comparación con las mujeres del mismo grupo etario que recibieron placebo (33

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

en comparación con 25 cada 10.000 mujeres por año). Se demostró un aumento en el riesgo después del primer año, y dicho aumento persistió. En presencia o sospecha de accidente cerebrovascular, deberá suspenderse inmediatamente la administración de estrógenos más AMP.

Cardiopatía coronaria

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

Los análisis de subgrupos de mujeres de 50 a 59 años de edad sugieren una reducción no significativa desde el punto de vista estadístico en los eventos de CC (EC solos 0,625 mg, en comparación con placebo) en mujeres de menos de 10 años desde la menopausia (8 en comparación con 16 cada 10.000 mujeres por año).

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

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

Tromboembolia venosa

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

En el subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI, se registró una tasa significativa desde el punto de vista estadístico 2 veces mayor en la TEV en mujeres que recibieron EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) diarios en comparación con placebo (35 en

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

comparación con 17 cada 10.000 mujeres por año). También se demostraron aumentos significativos desde el punto de vista estadístico en el riesgo, tanto de TVP (26 en comparación con 13 cada 10.000 mujeres por año) como EP (18 en comparación con 8 cada 10.000 mujeres por año). Se demostró un aumento en el riesgo después del primer año, y dicho aumento persistió.

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

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

Tumores malignos

> Cáncer de endometrio

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

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

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

> Cáncer de mama

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

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

El estudio clínico aleatorizado más importante que proporcionó información sobre el cáncer de mama en usuarios de estrógenos más progestágenos es el subestudio de la WHI de administración diaria de EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg). Después de un seguimiento medio de 5,6 años, el subestudio de estrógenos más progestágenos registró un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres que tomaban EC más AMP diarios. En este subestudio, se registró un uso previo de estrógenos como monoterapia o de estrógenos más progestágenos en el 26% de las mujeres. El riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1,24, y el riesgo absoluto fue de 41 en comparación con 33 casos cada 10.000 mujeres por año, respecto de EC más AMP en comparación con placebo. Entre las mujeres que registraron un uso previo de tratamiento hormonal, el

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1,86, y el riesgo absoluto fue de 46 en comparación con 25 casos cada 10.000 mujeres por año, respecto de EC más AMP en comparación con placebo. Entre las mujeres que registraron no haber usado tratamientos hormonales previamente, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1,09, y el riesgo absoluto fue de 40 en comparación con 36 casos cada 10.000 mujeres por año, respecto de EC más AMP en comparación con placebo. En el mismo subestudio, los cánceres de mama invasivos fueron más grandes, tenían más probabilidades de tener ganglios positivos, y fueron diagnosticados en un estadio más avanzado en el grupo de EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) en comparación con el grupo de placebo. Fueron poco frecuentes los casos de cáncer metastásico, sin diferencia aparente entre los dos grupos. Otros factores pronósticos, como subtipo histológico, grado y estado de los receptores hormonales no difirieron entre los grupos (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica*). Consistentemente con el estudio clínico de la WHI, en estudios de observación también se ha registrado un aumento en el riesgo de cáncer de mama respecto del tratamiento con estrógenos más progestágenos, y un aumento menor del riesgo respecto del tratamiento con estrógenos como monoterapia, después de varios años de uso.

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

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

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

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

➤ **Cáncer de ovario**

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

Demencia probable

Un subestudio del Estudio Memoria de la Iniciativa para la Salud de la Mujer [*Women's Health Initiative Memory Study - WHIMS*], un subestudio de WHI, realizado en una población de 2.947 mujeres con histerectomía, de 65 a 79 años, las pacientes se aleatorizaron a EC (0,625 mg) solos o placebo diarios.

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

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

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

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

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

Colecistopatía

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

Anormalidades visuales

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

Hipercalcemia

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

Sistema inmunitario

Reacción anafiláctica y angioedema

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

Se ha producido angioedema que afectó la lengua, la laringe, el rostro, las manos y los pies, que requirieron intervención médica en pacientes que tomaron Premarin después de su comercialización. Si el angioedema afecta la lengua, la glotis o la laringe, puede

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

producirse una obstrucción de las vías respiratorias. Los pacientes que desarrollen una reacción anafiláctica con o sin angioedema después del tratamiento con Premarin no deben recibir Premarin de nuevo.

Angioedema hereditario

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

PRECAUCIONES

Retención hídrica

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

Hipertrigliceridemia

En el Estudio de la Salud y Osteoporosis, Progestágenos y Estrógenos (HOPE - *Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen*), el aumento porcentual medio desde el basal en los triglicéridos séricos después de un año de tratamiento con 0,625 mg, 0,45 mg y 0,3 mg de EC versus placebo fue de 34,3, 30,2, 25,1 y 10,8, respectivamente.

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

Insuficiencia hepática y/o antecedentes de ictericia colestásica

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

Elevación de la presión arterial

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

Exacerbación de otros trastornos

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

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

Hipocalcemia

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

Hipotiroidismo

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

Controles de laboratorio

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

Preservativos de látex

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

Carcinogénesis, Mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Empleo en pediatría

No se han llevado a cabo estudios clínicos en la población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la terapia de reemplazo estrogénico en pacientes pediátricos salvo para inducir la pubertad en adolescentes con algunas formas de retraso puberal. La estrogenoterapia en niñas prepuberales también induce desarrollo prematuro de las mamas y cornificación vaginal, y puede inducir sangrado uterino. Debido a que dosis elevadas y repetidas de estrógenos durante un período prolongado han demostrado acelerar el cierre epifisario, el tratamiento hormonal no deberá comenzar antes de que se haya producido dicho cierre para no comprometer el crecimiento final. La crema vaginal de estrógenos conjugados no está indicada en niños.

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

Empleo en geriatría

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

Estudios de la Iniciativa para la Salud de la Mujer

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

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

Estudio Memoria de la Iniciativa para la Salud de la Mujer

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

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

INTERACCIONES

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

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

INTERACCIONES CON PRUEBAS DIAGNOSTICAS Y DE LABORATORIO

Interacciones con análisis de laboratorio

Tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de agregación plaquetaria acelerados; recuento plaquetario elevado; niveles aumentados del factor II, antígeno del factor VII, antígeno del factor VIII, actividad coagulante del factor VIII, factor IX, X, XII, complejo VII-X, complejo II-VII-X y beta-tromboglobulina; disminución

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

de anti-factor Xa, antitrombina III y actividad de antitrombina III; elevación de los niveles de fibrinógeno y actividad fibrinogénica; aumento de antígenos y actividad del plasminógeno.

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

Otras proteínas transportadoras pueden estar elevadas en suero, como por ejemplo, la globulina fijadora de corticosteroides (CBG), globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) produciendo una elevación de los niveles circulantes de los corticosteroides y esteroides sexuales respectivamente. La concentración de las hormonas libres o biológicamente activas puede disminuir. Otras proteínas plasmáticas pueden estar elevadas (angiotensinógeno/sustrato de renina, alfa₁-antitripsina, ceruloplasmina).

Concentraciones plasmáticas elevadas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y subfracción HDL₂, niveles reducidos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), niveles aumentados de triglicéridos.

Alteración de la tolerancia a la glucosa.

La respuesta a la metirapona puede disminuir.

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

Sistema orgánico	Reacción adversa
Trastornos del sistema reproductor y mamas	

Goteo o sangrado intermenstrual, dismenorrea (menstruaciones dolorosas) o dolor pelviano.

Dolor, hiperestesia, aumento de tamaño, secreción en mamas.

Reacciones en el sitio de la aplicación de molestia vulvovaginal tales como ardor, irritación y prurito genital, secreción vaginal,

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

leucorrea, ginecomastia en varones, aumento de tamaño de
leiomiomas uterinos.
Hiperplasia endometrial

31787

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos; distensión, dolor abdominal.
Pancreatitis, colitis isquémica.

Trastornos del sistema nervioso

Mareos; cefalea; migraña, nerviosismo.
Accidente cerebrovascular, exacerbación de la corea.

Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Artralgias; calambres en las piernas.

Trastornos psiquiátricos

Cambios en la libido, alteración del estado de ánimo,
irritabilidad, depresión, demencia.

Trastornos vasculares

Embolia pulmonar, trombosis venosa.

Trastornos generales y en el sitio de la aplicación

Edema

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Alopecia.
Cloasma/melasma, hirsutismo, prurito, erupciones.
Eritema multiforme, eritema nudoso.

Trastornos hepatobiliares

Colecistopatía.
Ictericia colestásica.

Infecciones e infestaciones

Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal.
Síndrome pseudocistitis.

Tumores benignos y malignos (incluso quistes y pólipos)

Cáncer de mama, cáncer de ovario, alteración fibroquística de
mama,
Cáncer de endometrio, aumento de tamaño de hemangiomas
hepáticos, potenciación del desarrollo de meningioma benigno.

Trastornos del sistema inmunológico

Urticaria, angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoideas,
hipersensibilidad.

Trastornos metabólicos y nutricionales

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

Intolerancia a la glucosa, hipocalcemia (en pacientes con estados preexistentes de hipocalcemia).

Trastornos de la visión

Intolerancia a las lentes de contacto, trombosis vascular retiniana.

3187

Trastornos cardíacos

Infarto de miocardio.

Pruebas Complementarias

Aumento o disminución de peso.
Elevación de triglicéridos.
Elevación de la presión arterial.

Endocrinas

Pubertad precoz.

SOBREDOSIS

Los síntomas de la sobredosis de productos que contengan estrógenos en adultos y niños pueden incluir náuseas, vómitos, hiperestesia mamaria, dolor abdominal, somnolencia y fatiga, en las mujeres puede producirse sangrado por supresión. No se conocen antídotos específicos para la sobredosis y el tratamiento, si fuera necesario, deberá ser sintomático.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

INSTRUCCIONES PARA EL USO DEL APLICADOR

1. Retirar la tapa del pomo, perforar la boca y colocar sobre ésta el aplicador.
2. Mantener el pomo en forma vertical y oprimirlo suavemente, a los efectos de forzar el paso de una cantidad suficiente de crema al cuerpo calibrado del aplicador, para obtener la dosis prescrita.
3. Desenroscar el aplicador del tubo.
4. Colocar el aplicador en el interior de la vagina.
5. Para liberar la medicación, presionar el émbolo hasta colocarlo en su posición original.
6. Luego, limpiar el aplicador retirando el émbolo y lavando todo con agua tibia y jabón blando. **NO HERVIR NI USAR AGUA CALIENTE.**

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO
PREMARIN, CREMA VAGINAL

PÁGINA 25 de 25



No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACION

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

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

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


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

Fecha de última revisión: .../.../...

LPD: 11/Mayo/2011

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2


PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Aboderada Legal



PROYECTO DE PROSPECTO

Premarin CD **Estrógenos conjugados** VENTA BAJO RECETA Grageas

3787

INDUSTRIA IRLANDESA

FORMULA

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

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

ACCION TERAPEUTICA

Estrogenoterapia sustitutiva.

INDICACIONES

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

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

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica. Cuando se prescriba exclusivamente para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, el tratamiento deberá restringirse sólo a mujeres con significativo riesgo de osteoporosis y para quienes no se consideran adecuadas las medicaciones sin estrógenos.

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

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

M



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

3187

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

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

ACCION FARMACOLOGICA

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

FARMACODINAMIA, EFICACIA CLINICA

Efectos sobre los síntomas vasomotores

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

m



31787

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

Tratamiento (N° de pacientes) Período (semana)	N° de sofocos/Día			Valores de p vs. placebo ^a
	Basal Media ± DS	Observados Media ± DS	Variación media ± DS	
EC 0,625 mg (n=27)				
4	12,29 ± 3,89	1,95 ± 2,77	-10,34 ± 4,73	< 0,001
12	12,29 ± 3,89	0,75 ± 1,82	-11,54 ± 4,62	< 0,001
EC 0,45 mg (n=32)				
4	12,25 ± 5,04	5,04 ± 5,31	-7,21 ± 4,75	< 0,001
12	12,25 ± 5,04	2,32 ± 3,32	-9,93 ± 4,64	< 0,001
EC 0,3 mg (n=30)				
4	13,77 ± 4,78	4,65 ± 3,71	-9,12 ± 4,71	< 0,001
12	13,77 ± 4,78	2,52 ± 3,23	-11,25 ± 4,60	< 0,001
Placebo (n=28)				
4	11,69 ± 3,87	7,89 ± 5,28	-3,80 ± 4,71	-
12	11,69 ± 3,87	5,71 ± 5,22	-5,98 ± 4,60	-

a- Basados en análisis de covarianza con tratamiento como factor y basal como covariable.

Efectos sobre la atrofia vulvovaginal

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

Efectos sobre la densidad mineral ósea

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

El estudio HOPE fue un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con droga activa/placebo en mujeres posmenopáusicas sanas con útero. Las mujeres (edad promedio 53,3±4,9 años) con menopausia promedio de 2,3±0,9 años tomaban un comprimido de 600 mg de calcio elemental (Caltrate) por día. No se permitieron suplementos de vitamina D. Las mujeres recibieron 0,625 mg, 0,45 mg, 0,3 mg de EC o placebo. La prevención de la pérdida ósea se evaluó por densitometría ósea, principalmente de columna lumbar anteroposterior (L₂ a L₄). En forma secundaria, también se analizaron las mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) de todo el organismo, cuello femoral y trocánter. Como marcadores de recambio óseo se empleó osteocalcina sérica, calcio urinario y N-telopéptido en los ciclos 6, 13, 19 y 26.

Población por intención de tratar

Los grupos de tratamiento activo demostraron diferencias significativas con el placebo en cada una de las cuatro determinaciones de la DMO en los ciclos 6, 13, 19 y 26. Los aumentos porcentuales medios en la medida de eficacia primaria (DMO de L₂ a L₄) de la evaluación final durante el tratamiento (ciclo 26 para los

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apostada Legal



pacientes que hayan completado el tratamiento y la última evaluación disponible para los pacientes que se hayan retirado en forma anticipada) fueron del 2,46% con 0,625 mg, del 2,26% con 0,45 mg y del 1,13% con 0,3 mg. En la evaluación final, el grupo de placebo presentó una disminución porcentual media desde el nivel basal del 2,45%. Estos resultados demuestran que la administración de dosis más bajas de Premarin fue eficaz en el aumento de la DMO de L₂ a L₄ en comparación con el placebo y, por lo tanto, respaldan la eficacia de las dosis más bajas.

El análisis de los demás tres criterios de valoración de la DMO arrojó cambios porcentuales medios desde el nivel basal en el trocánter femoral que, en general, fueron mayores que los observados en L₂ a L₄, y cambios en el cuello femoral y en el cuerpo en total que, en general, fueron mayores que los observados en L₂ a L₄.

Las diferencias significativas entre los grupos indicaron que cada uno de los tratamientos con Premarin fue más eficaz que el placebo para los tres criterios de valoración de la DMO adicionales. Con respecto al cuello femoral y al cuerpo en total, todos los grupos de tratamiento activo presentaron aumentos porcentuales medios en la DMO, mientras que el tratamiento con placebo estuvo acompañado de disminuciones porcentuales medias. Con respecto al trocánter femoral, cada uno de los grupos de dosis de Premarin presentó un aumento medio significativamente superior al pequeño aumento observado en el grupo de placebo. La Tabla 2 presenta las variaciones porcentuales desde la medición basal hasta la evaluación final.

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Acreditada Legal



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

Región evaluada Grupo de tratamiento ^a	Nº de mujeres	Basal (g/cm ²) Media ± DS	Variación desde basal (%) Media ajustada ± ES	Valor de p vs. placebo
DMO L₂ - L₄				
0,625	83	1,17 ± 0,15	2,46 ± 0,37	< 0,001
0,45	91	1,13 ± 0,15	2,26 ± 0,35	< 0,001
0,3	87	1,14 ± 0,15	1,13 ± 0,36	< 0,001
Placebo	85	1,14 ± 0,14	-2,45 ± 0,36	
DMO organismo total				
0,625	84	1,15 ± 0,08	0,68 ± 0,17	< 0,001
0,45	91	1,14 ± 0,08	0,74 ± 0,16	< 0,001
0,3	87	1,14 ± 0,07	0,40 ± 0,17	< 0,001
Placebo	85	1,13 ± 0,08	-1,50 ± 0,17	
DMO cuello femoral				
0,625	84	0,91 ± 0,14	1,82 ± 0,45	< 0,001
0,45	91	0,89 ± 0,13	1,84 ± 0,44	< 0,001
0,3	87	0,86 ± 0,11	0,62 ± 0,45	< 0,001
Placebo	85	0,88 ± 0,14	-1,72 ± 0,45	
DMO trocánter femoral				
0,625	84	0,78 ± 0,13	3,82 ± 0,58	< 0,001
0,45	91	0,76 ± 0,12	3,16 ± 0,56	0,003
0,3	87	0,75 ± 0,10	3,05 ± 0,57	0,005
Placebo	85	0,75 ± 0,12	0,81 ± 0,58	

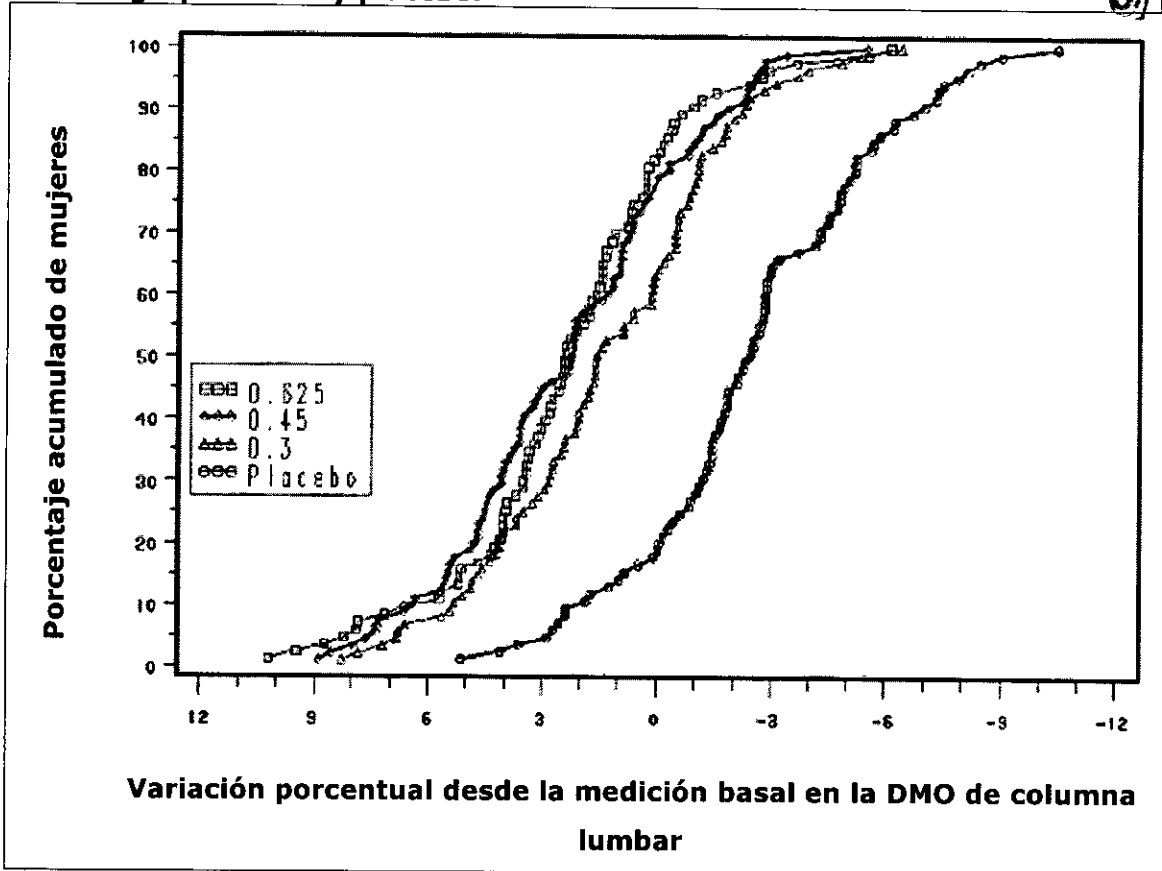
a- Identificado por dosis (mg) de EC o placebo.

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

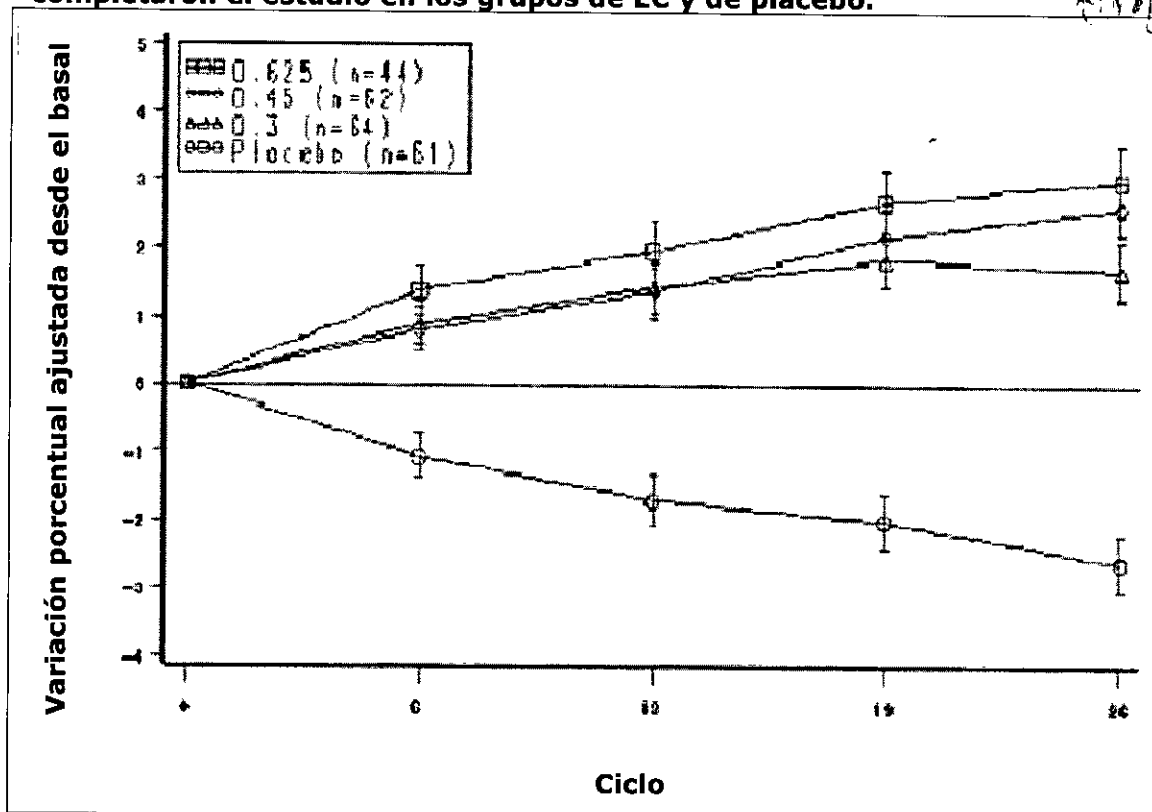
PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

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



La variación porcentual media desde el basal en la DMO L₂ a L₄ de las mujeres que completaron el estudio de densidad ósea se ilustra en la Figura 2 con barras de error standard por grupo de tratamiento. Se observaron diferencias significativas entre cada uno de los grupos de tratamiento con EC y el grupo de placebo en los ciclos 6, 13, 19 y 26.

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



Los marcadores de recambio óseo osteocalcina sérica y N-telopéptido urinario disminuyeron significativamente ($p < 0,001$) en todos los grupos de tratamiento activo en los ciclos 6, 13, 19 y 26 en comparación con el grupo de placebo. Se observaron mayores reducciones medias desde la medición basal con los grupos activos que con el placebo. Las diferencias significativas con el placebo se observaron con menor frecuencia en el calcio urinario.

Efectos sobre el hipogonadismo femenino

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

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

El estudio de *Women's Health Initiative* (WHI) incorporó aproximadamente 27.000 mujeres posmenopáusicas predominantemente sanas en dos subestudios para evaluar los riesgos y beneficios de la administración de EC (0,625 mg por día) solos o en combinación con AMP (0,625 mg / 2,5 mg por día) en comparación con el LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2



placebo en la prevención de ciertas enfermedades crónicas. El criterio primario de valoración fue la incidencia de la cardiopatía coronaria (CC) (definida como infarto de miocardio [IM] no letal, IM silencioso y muerte por CC), y el cáncer de mama invasivo se consideró como un resultado adverso primario. Un "índice global" incluyó la primera aparición de CC, cáncer de mama invasivo, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar (EP), cáncer de endometrio (únicamente en el subestudio de EC más AMP), cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte por otras causas. Estos subestudios no evaluaron los efectos de los EC como monoterapia ni de los EC más AMP sobre los síntomas menopáusicos.

Subestudio WHI con estrógenos como monoterapia

El subestudio con estrógenos solos se suspendió en forma prematura debido a que se observó un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular y se consideró que no se obtendría mayor información de los riesgos y beneficios de los estrógenos solos en las variables principales predeterminadas.

Los resultados de este subestudio con estrógenos solos, que incluyó a 10.739 mujeres (edad promedio de 63 años, rango 50 a 79; 75,3% caucásicas, 15,1% de raza negra, 6,1% hispanoamericanas, 3,6% otras razas) después de un período promedio de seguimiento de 7,1 años se presentan en la tabla más abajo.

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

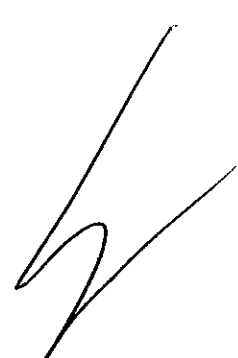

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



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

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

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

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

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

^d No incluido en el índice global.

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

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

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

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

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

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2



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

Los estrógenos como monoterapia aumentaron el riesgo de experimentar accidentes cerebrovasculares isquémicos, y este excedente existió en todos los subgrupos de mujeres examinadas (ver Tabla 3).

El momento del inicio del tratamiento con estrógenos como monoterapia en relación con el comienzo de la menopausia puede afectar el perfil de riesgo-beneficio general. El subestudio de estrógenos como monoterapia de la WHI, estratificado según la edad, presentó una tendencia no significativa en mujeres de 50 a 59 años, hacia una reducción del riesgo de CC [cociente de riesgo, (HR) de 0,63 (IC del 95% 0,36-1,09) y de la mortalidad general [HR de 0,71 (IC del 95% 0,46-1,11)].

Subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI

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

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

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



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

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

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

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

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

d- No se incluyó en el índice global.

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

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

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

El momento del inicio del tratamiento con estrógenos más progestágenos en relación con el comienzo de la menopausia puede afectar el perfil de riesgo-beneficio general. El subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI estratificado según la edad presentó una tendencia no significativa en mujeres de 50 a 59 años, hacia una reducción del riesgo de mortalidad general [HR de 0,69 (IC del 95% 0,44-1,07)].

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

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2



Después de un seguimiento promedio de 5,2 años, el riesgo relativo de demencia probable en el grupo con EC como monoterapia en comparación con placebo fue de 1,49 (IC del 95% 0,83-2,66). El riesgo absoluto de demencia probable en el grupo con EC como monoterapia en comparación con placebo fue de 37 versus 25 casos cada 10.000 mujeres por año. La demencia probable definida en este estudio incluyó enfermedad de Alzheimer (EA), demencia vascular (DVa) y tipos mixtos (con características de enfermedad de Alzheimer y demencia vascular). La clasificación más común de demencia probable en el grupo de tratamiento y en el de placebo fue la enfermedad de Alzheimer. Debido a que el estudio se realizó en mujeres entre 65-79 años, se desconoce si estos hallazgos se aplican a las mujeres posmenopáusicas más jóvenes (ver *Advertencias, Demencia Probable y Precauciones, Empleo en geriatría*).

En el subestudio WHIMS de estrógenos más progestágenos se inscribió a 4532 mujeres posmenopáusicas predominantemente sanas de 65 años y mayores (el 47% de 65 a 69 años; el 35% de 70 a 74 años; el 18% de 75 años o más) para evaluar los efectos de la administración de EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) diarios sobre la incidencia de la demencia probable (resultado primario) en comparación con placebo.

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

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

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

FARMACOCINETICA

Absorción

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

Distribución

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

Metabolismo

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2



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

Excreción

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

Poblaciones Especiales

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Cuando se le recetan estrógenos a una mujer posmenopáusica que conserva el útero, también debe iniciarse un tratamiento con progestágenos a fin de reducir el riesgo de cáncer de endometrio. Si la mujer no tiene el útero, no necesita progestágenos.

Deberá elegirse la menor dosis que pueda controlar los síntomas, y la medicación debe ser discontinuada lo antes posible.

Deberá efectuarse una evaluación periódica de las pacientes para determinar si sigue siendo necesario el tratamiento para los síntomas.

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

Indicaciones y dosificación habitual

Para el tratamiento de síntomas vasomotores moderados a graves y/o síntomas de moderados a graves de atrofia vulvar y vaginal debido a la menopausia:

Cuando se recete únicamente para el tratamiento de síntomas moderados a graves de atrofia vulvar y vaginal, se debe considerar la posibilidad de administrar productos vaginales tópicos.

Los pacientes deben recibir tratamiento con la dosis eficaz más baja. Por lo general, las mujeres deben comenzar con 0,3 mg de Premarin por día. El ajuste posterior de la dosis puede realizarse sobre la base de la respuesta individual del paciente. El proveedor de atención médica debe volver a evaluar esta dosis en forma periódica.

El tratamiento con Premarin puede administrarse en forma continua, sin interrupción en el tratamiento, o en regímenes cíclicos (regímenes como 25 días de fármaco seguidos de cinco días sin el fármaco), según sea adecuado desde el punto de vista médico en forma individualizada.

Para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica:

Cuando se receta únicamente para la prevención de osteoporosis posmenopáusica, debe considerarse la posibilidad de administrar el tratamiento únicamente para mujeres con riesgo de osteoporosis y para quienes no se consideran adecuadas las medicaciones sin estrógenos. Los pacientes deben recibir tratamiento con la dosis eficaz más baja. Por lo general, las mujeres deben comenzar con 0,3 mg de

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2



Premarin por día. El ajuste de la dosis puede realizarse sobre la base de la respuesta clínica individual y la respuesta de la densidad mineral ósea. El proveedor de atención médica debe volver a evaluar esta dosis en forma periódica.

El tratamiento con Premarin puede administrarse en forma continua, sin interrupción en el tratamiento, o en regímenes cíclicos (regímenes como 25 días de fármaco seguidos de cinco días sin el fármaco), según sea adecuado desde el punto de vista médico en forma individualizada.

Para el tratamiento del hipoestrogenismo femenino debido al hipogonadismo, a la castración, o a la insuficiencia ovárica primaria:

Hipogonadismo femenino: 0,3 mg o 0,625 mg por día, administrados cíclicamente (p.ej., tres semanas de tratamiento y una semana sin tratamiento). Las dosis se ajustan según la gravedad de los síntomas y la capacidad de respuesta del endometrio.

En los estudios clínicos en pubertad retrasada debido a hipogonadismo femenino, el desarrollo de las mamas se indujo mediante dosis bajas de 0,15 mg. La administración de la dosis puede ajustarse gradualmente en forma ascendente en intervalos de 6 a 12 meses, según sea necesario a fin de obtener un avance de la edad ósea adecuado y, finalmente, el cierre epifisario. Hay estudios clínicos que sugieren que las dosis de 0,15 mg, 0,3 mg, y 0,6 mg están asociadas con cocientes medios de avance de la edad ósea con respecto a la progresión de la edad cronológica ($\Delta BA/\Delta CA$) de 1,1, 1,5, y 2,1, respectivamente. Los datos disponibles sugieren que la administración crónica de la dosis con 0,625 mg es suficiente para inducir ciclos menstruales artificiales con el tratamiento secuencial con progestágenos y para mantener la densidad mineral ósea después de alcanzar la madurez ósea.

Castración femenina o insuficiencia ovárica primaria: 1,25 mg por día, en forma cíclica. Ajustar la dosis, en forma ascendente o descendente, según la gravedad de los síntomas y la respuesta del paciente. Para mantenimiento, ajustar la dosis en el nivel más bajo que brinde un control eficaz.

Para el tratamiento de cáncer de mama con fines paliativos únicamente, en mujeres y hombres con enfermedad metastásica seleccionados adecuadamente:

La dosis sugerida es de 10 mg tres veces al día, durante un período de, al menos, tres meses.

Para el tratamiento de carcinoma andrógeno-dependiente avanzado de la próstata, con fines paliativos únicamente:

De 1,25 mg a 2 x 1,25 mg tres veces al día. La eficacia del tratamiento puede evaluarse en función de las determinaciones de fosfatasa, así como por la mejora sintomática del paciente.

Comienzo o cambio del tratamiento:

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

Omisión de un comprimido: Si el paciente olvida tomar un comprimido, debe tomarlo no bien lo recuerde, y luego el tratamiento debe continuarse como antes.

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2



Si el paciente se ha olvidado de tomar más de un comprimido, debe tomar únicamente el comprimido más reciente; no debe tomar dos veces la dosis habitual para compensar los comprimidos que haya omitido.

La omisión de comprimidos puede provocar sangrado intermenstrual en las mujeres que conservan el útero.

CONTRAINDICACIONES

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

Pfizer S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



ADVERTENCIAS

318

Monoterapia con estrógenos

Cáncer de endometrio

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

Riesgo cardiovascular y Demencia Probable

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

En el subestudio con estrógenos como monoterapia de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (Women's Health Initiative, WHI) se registraron mayores riesgos de accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda (TVP) en mujeres posmenopáusicas (de 50 a 79 años) durante 7,1 años de tratamiento con estrógenos conjugados administrados a diario por vía oral (EC 0,625 mg) como monoterapia, en relación con el placebo (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica y Advertencias, Riesgo cardiovascular*).

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

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

Tratamiento con estrógenos más progestágenos

Riesgo cardiovascular y demencia probable

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

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

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

Cáncer de mama

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

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

M

Pfizer S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



Generales

Tratamiento combinado de estrógenos y progestágenos:

Incorporación de progestágenos cuando una mujer no ha tenido una histerectomía: En los estudios de la incorporación de progestágenos durante 10 o más días de un ciclo de administración de estrógenos, o a diario con estrógenos en un régimen continuo, se ha registrado una menor incidencia de hiperplasia endometrial que se induciría mediante tratamiento con estrógenos como monoterapia. Es posible que la hiperplasia endometrial sea un precursor del cáncer de endometrio.

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

Riesgo cardiovascular

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

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

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

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

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

Accidente cerebrovascular

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

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

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2



Cardiopatía coronaria

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

Los análisis de subgrupos de mujeres de 50 a 59 años de edad sugieren una reducción no significativa desde el punto de vista estadístico en los eventos de CC (EC, 0,625 mg, como monoterapia en comparación con placebo) en mujeres de menos de 10 años desde la menopausia (8 en comparación con 16 cada 10.000 mujeres por año).

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

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

Tromboembolia venosa

En el subestudio de WHI con estrógenos solos, el aumento del riesgo de trombosis venosa profunda se informó como estadísticamente significativo (23 versus 15 cada 10.000 mujeres por años). Se comunicó un aumento del riesgo de embolia pulmonar si bien no alcanzó significación estadística. El aumento del riesgo de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se manifestó durante los primeros dos años (30 versus 22 cada 10.000 mujeres por año).

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

PPIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



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

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

Tumores malignos

> Cáncer de endometrio

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

El riesgo de cáncer de endometrio registrado entre las pacientes que utilizan estrógenos solos es de aproximadamente 2 a 12 veces superior al de las mujeres que no lo utilizan y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos empleada. La mayoría de los estudios no muestran un aumento significativo del riesgo asociado con el uso de estrógenos durante menos de un año. El mayor riesgo parece estar asociado con el uso prolongado, que aumenta 15 a 24 veces cuando se emplean durante 5 a 10 años o más, y este riesgo ha demostrado persistir durante 8 a 15 años después de la suspensión de la estrogenoterapia (ver *Advertencias, Generales*).

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

> Cáncer de mama

Los estudios que emplearon estrógenos en mujeres posmenopáusicas informaron resultados contradictorios respecto del riesgo de cáncer de mama. El estudio clínico aleatorizado más importante que proporcionó información sobre este tema es el *Women's Health Initiative (WHI)*, un subestudio con EC solos (0,625 mg) (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

En el subestudio de WHI con estrógenos solos, luego de un seguimiento promedio de 7,1 años, el tratamiento con estrógenos conjugados (0,625 mg por día) no estuvo asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo (riesgo relativo 0,80).

El estudio clínico aleatorizado más importante que proporcionó información sobre el cáncer de mama en usuarios de estrógenos más progestágenos es el subestudio de la WHI de administración diaria de EC 0,625 mg más AMP 2,5 mg. Después de un seguimiento medio de 5,6 años, el subestudio de estrógenos más progestágenos registró un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres que tomaban EC más AMP diarios. En este subestudio, se registró un uso previo de estrógenos como monoterapia o de estrógenos más progestágenos en el 26% de las mujeres. El riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1,24, y el riesgo absoluto fue de 41 versus 33 casos cada 10.000 mujeres por año, respecto de EC más AMP en comparación con placebo. Entre las mujeres que registraron un uso previo de tratamiento hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1,86, y

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

M



el riesgo absoluto fue de 46 versus 25 casos cada 10.000 mujeres por año, respecto de EC más AMP en comparación con placebo. Entre las mujeres que registraron no haber usado tratamientos hormonales previamente, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1,09, y el riesgo absoluto fue de 40 versus 36 casos cada 10.000 mujeres por año, respecto de EC más AMP en comparación con placebo. En el mismo subestudio, los cánceres de mama invasivos fueron más grandes, tuvieron más probabilidades de presentar ganglios positivos y se diagnosticaron en un estadio más avanzado en el grupo de EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) en comparación con el grupo de placebo. Fueron poco frecuentes los casos de cáncer metastásico, sin diferencia aparente entre los dos grupos. Otros factores pronósticos, como subtipo histológico, grado y estado de los receptores hormonales no difirieron entre los grupos (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica*). Consistentemente con el estudio clínico de la WHI, en estudios de observación también se ha registrado un aumento en el riesgo de cáncer de mama respecto del tratamiento con estrógenos más progestágenos, y un aumento menor del riesgo respecto del tratamiento con estrógenos como monoterapia, después de varios años de uso.

Este riesgo aumentó con la duración del tratamiento y pareció retornar al valor basal en el transcurso de alrededor de 5 años después de suspender el tratamiento (sólo los estudios de observación tienen considerables datos sobre el riesgo después de la suspensión). Los estudios de observación también sugieren que el riesgo de cáncer de mama fue mayor, y se manifestó más temprano, con el tratamiento con estrógenos más progestágenos en comparación con estrógenos como monoterapia. No obstante, estos estudios no han detectado una variación significativa en el riesgo de cáncer de mama entre diferentes combinaciones, dosis o vías de administración de estrógenos más progestágenos.

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

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

➤ **Cáncer de ovario**

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

Demencia probable

Un subestudio del Estudio Memoria de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (*Women's Health Initiative Memory Study - WHIMS*), un subestudio de WHI realizado en una población de 2947 mujeres con histerectomía, de 65 a 79 años, las pacientes se aleatorizaron a EC (0,625 mg) o placebo diario.

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

M

PEZZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



Después de un seguimiento promedio de 5,2 años, 28 mujeres en el grupo de estrógenos como monoterapia y 19 mujeres en el grupo de placebo tuvieron diagnósticos de demencia probable. El riesgo relativo de demencia probable en relación con EC como monoterapia en comparación con placebo fue de 1,49 (IC del 95% 0,83-2,66). El riesgo absoluto de demencia probable en relación con EC como monoterapia en comparación con placebo fue de 37 versus 25 casos cada 10.000 mujeres por año (ver *Precauciones, Empleo en geriatría y Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

En el subestudio de la WHI de estrógenos más progestágenos, WHIMS, una población de 4532 mujeres posmenopáusicas de 65 a 79 años se aleatorizó a EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) o placebo diario.

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

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

Colecistopatía

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

Anormalidades visuales

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

Hipercalcemia

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

Tratamientos paliativos en hombres

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

Sistema inmunitario

Reacción anafiláctica y angioedema

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2



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

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

Angioedema hereditario

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

PRECAUCIONES

Retención hídrica

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

Hipertrigliceridemia

En el Estudio de la Salud y Osteoporosis, Progestágenos y Estrógenos (HOPE - *Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen*), el aumento porcentual medio desde el basal en los triglicéridos séricos después de un año de tratamiento con 0,625 mg, 0,45 mg y 0,3 mg de EC versus placebo fue de 34,3, 30,2, 25,1 y 10,8, respectivamente.

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

Insuficiencia hepática y/o antecedentes de ictericia colestásica

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

Elevación de la presión arterial

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

Exacerbación de otros trastornos

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

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2



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

Hipocalcemia

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

Hipotiroidismo

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

Controles de laboratorio

No se ha demostrado que los niveles séricos de FSH y estradiol sean útiles en el tratamiento de síntomas vasomotores de moderados a severos y síntomas de atrofia vulvar y vaginal de moderados a severos.

Es posible que los parámetros de laboratorio sean útiles para orientar la dosis del tratamiento del hipoestrogenismo debido a hipogonadismo, castración e insuficiencia ovárica primaria.

Carcinogénesis, Mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Empleo en pediatría

La terapia estrogénica ha sido usada para la inducción de la pubertad en adolescentes con algunas formas de retraso puberal. La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Debido a que se ha demostrado que las dosis de estrógenos grandes y repetidas durante un tiempo prolongado aceleran el cierre epifisario, que puede dar lugar a una estatura menor si el tratamiento se inicia antes de la finalización de la pubertad fisiológica en niños con un desarrollo normal, si se administran estrógenos a

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2



pacientes cuyo crecimiento óseo no está completo, se recomienda realizar controles periódicos de la maduración ósea y de los efectos sobre los centros epifisarios durante la administración de estrógenos.

La estrogenoterapia en niñas prepuberales también induce desarrollo prematuro de las mamas y cornificación vaginal, y puede inducir sangrado uterino. En varones, el tratamiento con estrógenos puede modificar el proceso puberal e inducir la ginecomastia.

Empleo en Geriatría

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

Estudio de la Iniciativa para la Salud de la Mujer

En el subestudio de estrógenos como monoterapia de la WHI (EC 0,625 mg diarios como monoterapia en comparación con placebo), hubo un riesgo relativo de accidente cerebrovascular en mujeres mayores de 65 años (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

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

Estudio Memoria de la Iniciativa para la Salud de la Mujer

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

Dado que ambos subestudios se realizaron en mujeres de 65 a 79 años, se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica y Advertencias, Demencia Probable*).

INTERACCIONES

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

Los estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que los estrógenos son parcialmente metabolizados por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden alterar el metabolismo de los estrógenos.

Los inductores de CYP3A4, tales como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y, en consecuencia, pueden reducir sus efectos terapéuticos y/o alterar el perfil de sangrado uterino. Los inhibidores de CYP3A4 tales como cimetidina, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y el jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y generar efectos adversos.

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

M

PFIZER S.R.L.
M. Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apostada Legal

INTERACCIONES CON PRUEBAS DIAGNOSTICAS Y DE LABORATORIO***Interacciones con análisis de laboratorio***

Tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de agregación plaquetaria acelerados; recuento plaquetario elevado; niveles aumentados del factor II, antígeno del factor VII, antígeno del factor VIII, actividad coagulante del factor VIII, factor IX, X, XII, complejo VII-X, complejo II-VII-X y beta-tromboglobulina; disminución de anti-factor Xa, antitrombina III y actividad de antitrombina III; elevación de los niveles de fibrinógeno y actividad fibrinogénica; aumento de antígenos y actividad del plasminógeno.

Los estrógenos elevan la globulina conjugadora de tiroxina (TBG) aumentando la concentración total de las hormonas tiroideas circulantes, según la determinación por yodo fijado a proteínas (PBI), niveles de T4 por columna o radioinmunoensayo o niveles de T3 por radioinmunoensayo. La captación de resinas por la T3 disminuye, reflejando la elevación de la TBG. La concentración de T4 libre y T3 libre se mantiene inalterada. Otras proteínas transportadoras pueden estar elevadas en suero, como por ejemplo, la globulina fijadora de corticosteroides (CBG), globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) produciendo una elevación de los niveles circulantes de los corticosteroides y esteroides sexuales respectivamente. La concentración de las hormonas libres o biológicamente activas, como la testosterona y el estradiol, puede disminuir. Otras proteínas plasmáticas pueden estar elevadas (angiotensinógeno / sustrato de renina, alfa₁-antitripsina, ceruloplasmina).

Concentraciones plasmáticas elevadas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y subfracción HDL₂, niveles reducidos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), niveles aumentados de triglicéridos.

Alteración de la tolerancia a la glucosa.

La respuesta a la metirapona puede disminuir.

REACCIONES ADVERSAS

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

Muy comunes:	≥ 10%
Comunes:	≥ 1% y < 10%
Infrecuentes:	≥ 0,1% y < 1%
Raras:	≥ 0,01% y < 0,1%
Muy raras:	< 0,01%

Sistema orgánico Reacción adversa***Sistema reproductor y mamas***

Comunes:	Sangrado uterino anormal, nivel mamario: dolor, tensión, hiperestesia, aumento de tamaño, secreción en mamas, leucorrea.
Infrecuentes:	Alteración del flujo menstrual, cambios en la secreción y ectropión cervical
Raras:	Dismenorrea (menstruaciones dolorosas) o dolor pelviano, galactorrea, aumento de tamaño de leiomiomas uterinos.
Muy Raras:	Hiperplasia endometrial.
Frecuencia desconocida	Ginecomastia en hombres.

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2



3187

Aparato gastrointestinal

Infrecuentes: Náuseas, distensión, dolor abdominal.
Raras: Vómitos, pancreatitis, colitis isquémica.

Sistema nervioso

Infrecuentes: Mareos, cefalea, migraña, nerviosismo.
Raras: Accidente cerebrovascular, exacerbación de la epilepsia.
Muy Raras: Exacerbación de la corea.

Sistema musculoesquelético y tejido conectivo

Comunes: Artralgias, calambres en las piernas.

Trastornos psiquiátricos

Infrecuentes: Cambios en la libido, alteración del estado de ánimo, depresión, demencia.
Raros: Irritabilidad.

Trastornos vasculares:

Infrecuentes: Trombosis venosa, embolia pulmonar.
Raros: Tromboflebitis superficial.

Trastornos Generales y en el sitio de la administración

Infrecuentes: Edema.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Comunes: Alopecia.
Infrecuentes: Cloasma/melasma, hirsutismo, prurito, erupciones.
Muy Raras: Eritema multiforme, eritema nudoso.

Trastornos hepatobiliares

Infrecuentes: Colecistopatía.
Muy raros: Ictericia colestásica.

Trastornos hepato-ginecologicos

Infrecuentes: Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal.

Tumores benignos y malignos (incluso quistes y pólipos)

Raras: Cáncer de mama, cáncer de ovario, alteración fibroquística de mamas, potenciación del desarrollo de meningioma benigno.
Muy Raras: Cáncer de endometrio, aumento de tamaño de hemangiomas hepáticos.

Sistema inmune

Infrecuentes: Hipersensibilidad.
Raras: Urticaria y angioedema, reacciones anafilácticas anafilactoideas.

Sistema metabólico y nutricional

Raras: Intolerancia a la glucosa.

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2

Muy Raras: Exacerbación de la porfiria, hipocalcemia (en pacientes con patologías que puedan predisponer a una hipocalcemia severa).

3187

Trastornos de la visión

Infrecuentes: Intolerancia a las lentes de contacto.
Muy Raras: Trombosis vascular retiniana.

Trastornos cardíacos

Raros: Infarto de miocardio.

Aparato respiratorio

Raras: Exacerbación del asma.

Pruebas complementarias

Comunes: Aumento o disminución de peso, elevación de triglicéridos.
Muy raras: Elevación de la presión arterial.

SOBREDOSIS

Los síntomas de la sobredosis de productos que contengan estrógenos en adultos y niños pueden incluir náuseas, vómitos, hiperestesia mamaria, dolor abdominal, somnolencia y fatiga; en las mujeres puede producirse sangrado por supresión. No se conocen antidotos específicos para la sobredosis y el tratamiento, si fuera necesario, deberá ser sintomático.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACION

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

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

Elaborado por: Wyeth Medica Ireland, Newbridge Co. Kildare, Irlanda.
Importado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

Fecha de última revisión: .../.../...

LPD: 11/Mayo/2011

LLD_Arg_CDSv26.0_11May2011_v2