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

DISPOSICIÓN Nº 1393

BUENOS AIRES, 18 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021933-10-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma WYETH S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto PREMARIN CV / ESTRÓGENOS CONJUGADOS USP forma farmacéutica y concentración: Crema vaginal 0,625mg 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 Nº:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 182 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

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

DISPOSICIÓN Nº 1393

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 106 a 180 para la Especialidad Medicinal denominada PREMARIN CV / ESTRÓGENOS CONJUGADOS USP forma farmacéutica y concentración: Crema vaginal 0,625mg propiedad de la firma WYETH S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 25.836 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-021933-10-6

DISPOSICION Nº 1393

gg

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

CDS 24.0
Mayo 2010

Proyecto de Prospecto

Premarin CV

Estrógenos conjugados

VENTA BAJO RECETA

Crema vaginal

INDUSTRIA MEXICANA

FORMULA

Cada gramo de crema vaginal contiene: Estrógenos conjugados 0,625 mg. Aceite mineral **150 mg**, monoestearato de glicerilo **70 mg**, monoestearato de propilenglicol **70 mg**, espermacetti **30 mg**, glicerina **30 mg**, alcohol cetílico **20 mg**, cera blanca **20 mg**, estearato de metilo **10 mg**, laurilsulfato de sodio **2,5 mg**, alcohol bencílico **10 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.

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

WYETH S.A.
MIRIA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 132 (25)

conjugados, con o sin acetato de medroxiprogesterona. 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 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.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

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

Efectos sobre la atrofia vulvovaginal

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

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 134

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 crema vaginal de estrógenos conjugados [Premarin crema vaginal (PVC)]** de 0,5 g [0,3 mg de estrógenos conjugados (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 de crema vaginal de estrógenos conjugados [PREMARIN Crema Vaginal (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 palcebo 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 ≥ 5,0 e identificaron un síntoma muy molesto de atrofia vulvovaginal moderada a severa. La mayoría (92,2 %) de las mujerees eran caucásicas (n = 390); 7,8% eran de otras razas (n = 33). Todas las mujeres fueron evaluadas para detectar mejoría en la variación media desde la visita basal hasta la Semana 12 en las variables de eficacia co-primaria: síntoma muy molesto de atrofia vulvovaginal (definido como el síntoma moderado a severo identificado en la visita basal por cada mujer como el más molesto para ella); porcentaje de células superficiales aninales 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) de crema vaginal de estrógenos conjugados [Premarin Crema Vaginal (PCV)] en comparación con el placebo semejante; véase Tabla 2. También se demostró un aumento estadísticamente significativo en cada régimen con la crema vaginal de estrógenos conjugados [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.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 135 MESA DE ENTRADAS

Tabla 2. VARIACIÓN MEDIA EN LA SEVERIDAD DE LA DISPAREUNIA EN COMPARACIÓN CON EL PLACEBO POBLACIÓN DE ANALISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR MODIFICADO DEL PUNTAJE PARA EL SÍNTOMA MAS MOLESTO DE DISPAREUNIA, ULTIMA 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 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 EEC o placebo. La prevención de la pérdida ósea se evaluó por densitometría ósea, principalmente de columna lumbar anteroposterior (L_2 a L_4). En forma secundaria, también se analizaron las mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) de todo el organismo, cuello femoral y trocánter. Como marcadores de recambio óseo se empleó osteocalcina sérica, calcio urinario y N-telopéptido en los ciclos 6, 13, 19 y 26.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

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, ULTIMA OBSERVACIÓN DISPONIBLE

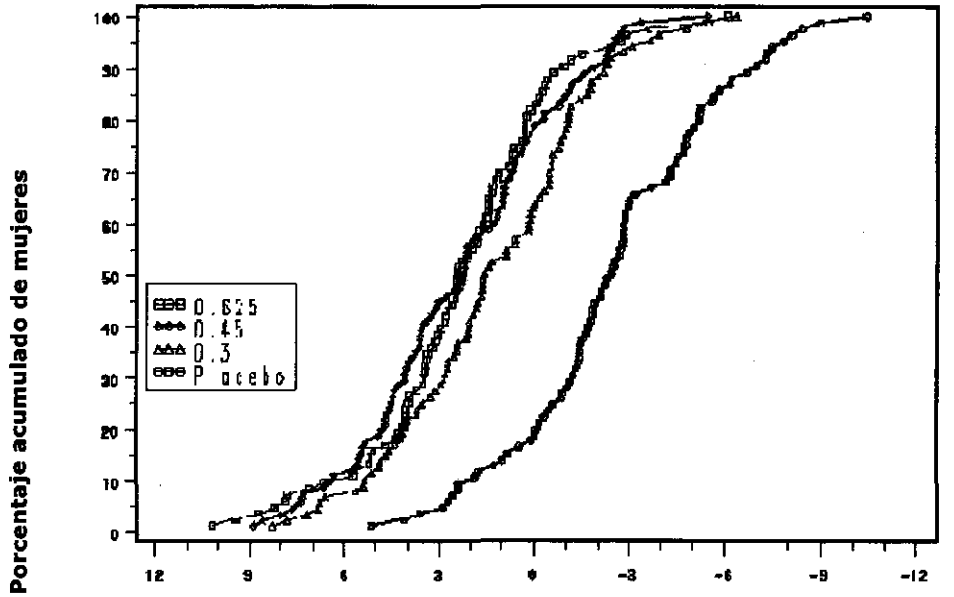
Región evaluada Grupo de tratamiento[a]	Nº de mujeres	Basal (g/cm^2) Media ± DS	Variación desde basal (%) Media ajustada ± ES	Valor de p vs. placebo
DMO $L_2 - L_4$				
0,625	83	1,17 ± 0,15	2,46 ± 0,37	< 0,001
0,45	91	1,13 ± 0,15	2,26 ± 0,35	< 0,001
0,3	87	1,14 ± 0,15	1,13 ± 0,35	< 0,001
Placebo	85	1,14 ± 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 EEC o placebo.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

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

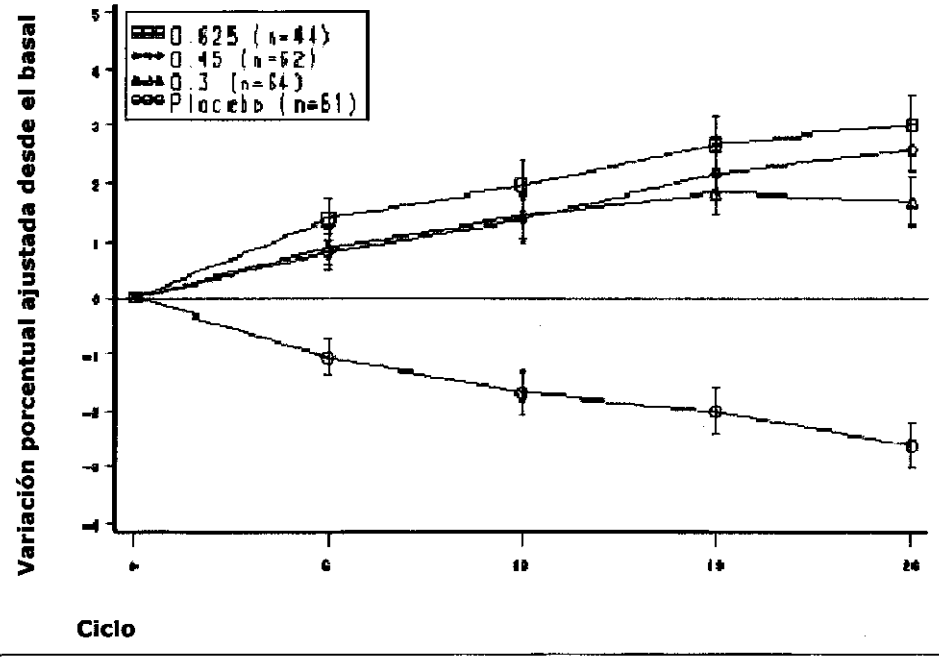
Figura 1. PORCENTAJE ACUMULADO DE MUJERES CON VARIACIÓN DESDE LA MEDICIÓN BASAL EN LA DMO VERTEBRAL DE DETERMINADA MAGNITUD O SUPERIOR EN LOS GRUPOS DE EEC Y PLACEBO



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

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

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 EEC 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 *Women's Health Initiative* (WHI) incorporó aproximadamente 27.000 mujeres posmenopáusicas predominantemente sanas para evaluar los riesgos y beneficios de la

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 138 MESA DE ENTRADAS

TRE a largo plazo o de la TRH a largo plazo (sólo estrógenos conjugados [0,625 mg por día] y estrógenos conjugados combinados con acetato de medroxiprogesterona [0,625 mg / 2,5 mg por día]) en comparación con el placebo. La variable principal fue la incidencia de enfermedad coronaria (infarto de miocardio (IM) no fatal, infarto de miocardio silente y muerte coronaria. La variable principal de seguridad fue la incidencia de cáncer de mama invasivo. El subestudio no evaluó los efectos de la TRH sobre los síntomas menopáusicos.

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) 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

En el subestudio de WHI con estrógenos solos, no se observaron efectos globales significativos en el riesgo relativo (RR) de enfermedad coronaria (RR 0,95, intervalo de confianza nominal [ICn] del 95 % de 0,79 - 1,16), aunque se registró una leve elevación del RR de enfermedad coronaria en el período inicial de seguimiento que fue disminuyendo en el curso del tiempo. No se informaron efectos significativos en el RR de cáncer de mama invasivo (RR 0,80, ICn del 95 % de 0,62 - 1,04) o cáncer colorrectal (RR 1,08, ICn del 95 % de 0,75 - 1,55). La administración de estrógenos estuvo asociada con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de accidente cerebrovascular (RR 1,37, ICn del 95 % de 1,09 - 1,73) y de trombosis venosa profunda (RR 1,47, ICn del 95 % de 1,06 - 2,06). El RR de embolia pulmonar (RR 1,37, ICn del 95 % de 0,90 - 2,07) no aumentó significativamente. Se registró una disminución estadísticamente significativa del riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y totales con la administración de estrógenos (RR 0,65, ICn del 95 % de 0,45 - 0,94), (RR 0,64, ICn del 95 % de 0,44 - 0,93) y (RR 0,71, ICn del 95 % de 0,64 - 0,80), respectivamente. El subestudio con estrógenos solos no registró efectos estadísticamente significativos sobre la mortalidad por otras causas (RR 1,08, ICn del 95 % de 0,88 - 1,32) ni efectos sobre el riesgo de mortalidad global (RR 1,04, ICn del 95 % de 0,88 - 1,22). Estos intervalos de confianza no están ajustados para observaciones múltiples y comparaciones múltiples.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 140 MESA DE ENTRADAS

TABLA 4 -RIESGO RELATIVO Y ABSOLUTO OBSERVADO EN EL SUBESTUDIO DE WHI CON ESTRÓGENOS SOLOS			
Evento	**Riesgo relativo EC vs. placebo (ICn del 95 %[a])**	**EC n = 5310**	**Placebo n = 5429**
		Riesgo absoluto por 10.000 mujeres-años	
Eventos coronarios[b]	0,95 (0,79 - 1,16)	**54**	**57**
Infarto de miocardio no fatal[b]	*0,91 (0,73 - 1,14)*	*40*	*43*
Muerte por enfermedad coronaria[b]	*1,01 (0,71 - 1,43)*	*16*	*16*
Accidente cerebrovascular[b]	1,37 (1,09 - 1,73)	45	33
Isquémico	***1,55 (1,19 - 2,01)***	***25***	***38***
Trombosis venosa profunda[b]	1,47 (1,06 - 2,06)	23	15
Embolia pulmonar[b]	1,37 (0,90 - 2,07)	14	10
Cáncer de mama invasivo[b]	0,80 (0,62 - 1,04)	28	34
Cáncer colorrectal[c]	1,08 (0,75 - 1,55)	17	16
Fractura de cadera[c]	0,65 (0,45 - 0,94)	12	19
Fracturas vertebrales[c]	0,64 (0,44 - 0,93)	11	18
Fracturas de antebrazo / muñecas	**0,58 (0,47 – 0,72)**	**35**	**59**
Fracturas totales[c]	0,71 (0,64 - 0,80)	144	197
Muerte debida a otras causas[c,d]	1,08 (0,88 - 1,32)	53	50
Mortalidad global[c]	1,04 (0,88 - 1,22)	**79**	**75**
Índice global	**1,02 (0,92 – 1,13)**	**206**	**201**

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

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

[c] Los resultados se basan en un seguimiento promedio de 7,1 años.

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

La Tabla 5 describe los resultados de las variables principales del subestudio con estrógenos solos estratificados por edad basal.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 141

TABLA5: Resultados del subestudio de *Women's Health Initiative* con estrógenos solos estratificados por edad basal						
	EDAD					
Variable de valoración	**50 - 59 años**		**60 - 69 años**		**70 - 79 años**	
	EC (N=1637)	**Placebo (N=1673)**	**EC (N=2387)**	**Placebo (N=2465)**	**EC (N=1286)**	**Placebo (N=1291)**
Enfermedad coronaria[a,b]						
Número de casos	21	34	96	106	84	77
Riesgo absoluto (N)[c]	17	27	58	62	98	88
Índice de riesgo (IC 95%)	0,63 (0,36 - 1,09)		0,94 (0,71 - 1,24)		1,13 (0,82 - 1,54)	
Accidente cerebrovascular[b]						
Número de casos	18	21	84	54	66	52
Riesgo absoluto (N)[c]	15	17	51	31	76	59
Índice de riesgo (IC 95 %)	0,89 (0,47 - 1,69)		1,62 (1,15 - 2,27)		1,21 (0,84 - 1,75)	
Trombosis venosa profunda[b]						
Número de casos	16	10	39	29	30	20
Riesgo absoluto (N)[c]	13	8	23	17	34	22
Índice de riesgo[d] (IC 95%)	1,64 (0,74 - 3,60)		3,02 (1,51 - 6,06)		4,54 (2,22 - 9,31)	
Tromboembolia venosa[b]						
Número de casos	20	15	54	43	37	28
Riesgo absoluto (N)[c]	16	12	32	25	42	31
Índice de riesgo[d] (IC 95%)	1,37 (0,70 - 2,68)		2,82 (1,59 - 5,01)		3,77 (2,07 - 6,89)	
Embolia pulmonar[b]						
Número de casos	12	8	28	17	12	14
Riesgo absoluto (N)[c]	10	6	17	10	14	16
Índice de riesgo[d] (IC 95%)	1,54 (0,63 - 3,77)		2,80 (1,28 - 6,16)		2,36 (0,96 - 5,80)	
Cáncer de mama invasivo						
Número de casos	25	35	42	60	27	29

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

M.A.T. FOLIO 142

TABLA5: Resultados del subestudio de *Women's Health Initiative* con estrógenos solos estratificados por edad basal

	EDAD					
Variable de valoración	**50 - 59 años**		**60 - 69 años**		**70 - 79 años**	
	EC (N=1637)	**Placebo (N=1673)**	**EC (N=2387)**	**Placebo (N=2465)**	**EC (N=1286)**	**Placebo (N=1291)**
Riesgo absoluto (N)[c]	21	29	26	36	32	34
Índice de riesgo (IC 95 %)	0,72 (0,43 - 1,21)		0,72 (0,49 - 1,07)		0,94 (0,56 - 1,60)	
Cáncer colorrectal						
Número de casos	8	14	26	31	27	13
Riesgo absoluto (N)[c]	7	12	16	19	32	15
Índice de riesgo (IC 95 %)	0,59 (0,25 - 1,41)		0,88 (0,52 - 1,48)		2,09 (1,08 - 4,04)	
Fractura de cadera[b]						
Número de casos	5	1	9	20	32	52
Riesgo absoluto (N)[c]	4	1	5	12	37	58
Índice de riesgo (IC 95%)	5,02 (0,59 - 43,02)		0,47 (0,22 - 1,04)		0,64 (0,41 - 0,99)	
Fracturas totales[b]						
Número de casos	153	173	220	348	167	240
Riesgo absoluto (N)[c]	126	139	132	201	191	269
Índice de riesgo (IC 95 %)	0,90 (0,72 - 1,12)		0,63 (0,53 - 0,75)		0,70 (0,57 - 0,85)	
Mortalidad total[b]						
Número de casos	34	48	129	131	134	113
Riesgo absoluto (N)	28	38	77	75	153	127
Índice de riesgo (IC 95%)	0,71 (0,46 - 1,11)		1,02 (0,80 - 1,30)		1,20 (0,93 - 1,55)	

[a] Enfermedad coronaria definida como infarto de miocardio o muerte coronaria

[b] Basado en datos evaluados sobre una duración media de tratamiento de 7,1 años

[c] Riesgo absoluto es por 10.000 años personas

[d] Índices de riesgo de tromboembolia venosa comparados con mujeres entre 50-59 años que tomaron placebo

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

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.

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 histerectomizadas entre 65 y 79 años para recibir estrógenos conjugados (0,625 mg diarios) o placebo. El riesgo relativo de demencia probable en el grupo tratado con estrógenos conjugados solos vs. 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 vs. Placebo fue de 37 vs. 25 casos por 10.000 mujeres-años. 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*" 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 EEC 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 EEC. Los estrógenos se eliminan generalmente en forma casi paralela con vidas medias que oscilan entre 10 y 20 horas, cuando se corrigen de acuerdo con las concentraciones endógenas según sea necesario.

Distribución

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

Metabolismo

Los estrógenos exógenos se metabolizan en la misma forma que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. Estas transformaciones tienen lugar principalmente en el hígado. El estradiol es convertido en forma reversible en estrona y ambos son

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

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

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

La administración deberá hacerse en forma cíclica (por ejemplo, tres semanas con medicación, una semana sin ella). Deberá efectuarse una reevaluación periódica de las pacientes para determinar si sigue siendo necesario el tratamiento para los síntomas.

Es un estudio de 52 semanas que empleó únicamente 0,5 g de crema vaginal de estrógenos conjugados [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.

El ajuste posológico se basará en la respuesta de cada paciente.

Dosis habitual: ½ a 2 gramos diarios, administrados por vía intravaginal o tópica, según la gravedad de la patología. Para intentar la discontinuación o disminución de esta medicación se deberá tomar un intervalo de 3 a 6 meses.

Utilización concomitante de progestágenos: El agregado de progestágenos durante la administración de estrógenos reduce el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma de endometrio, asociados con la utilización de estrógenos solos a largo plazo. Los estudios bioquímicos y morfológicos del endometrio indican que se requieren de 10 a 14 días de progestágenos para proporcionar una máxima maduración del endometrio y evitar, así, cambios hiperplásicos. Dado que los progestágenos se administran para evitar que se produzcan cambios en el endometrio, las pacientes sin útero pueden no requerir progestágenos adicionales. **En algunos casos, las mujeres con histerectomía y antecedentes de endometriosis pueden necesitar un progestágeno (Véase "Precaucione - *Exacerbación de otros trastornos*").** Si se prescribe un estrógeno a una mujer posmenopáusica con útero, el agregado de un progestágeno puede ser conveniente (ver "Advertencias: *Tumores Malignos*").

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

CONTRAINDICACIONES

- Embarazo conocido o sospechado (véase *"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)
- Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica
- **Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo, deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina)**
- Hipersensibilidad conocida o sospechada a sus componentes

ADVERTENCIAS

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

El Women's Health Iniciative (WHI) reportó un incremento de riesgos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cáncer de mama invasivo, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda en mujeres post menopáusicas tratadas durante 5 años con estrógenos conjugados (0,625 mg) combinados con acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) en relación a las tratadas con placebo. Otras dosis de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona y otras combinaciones de estrógenos y progestágenos no fueron estudiadas en el WHI y en ausencia de datos comparables, estos riesgos deben ser asumidos como similares. A causa de estos riesgos, los estrógenos y progestágenos deben ser prescriptos en las dosis efectivas más bajas y durante periodos cortos de tratamiento, consistentes con los propósitos del tratamiento y los riesgos individuales de cada paciente.

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.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

CDS 24.0
Mayo 2010

Generales

Tratamiento combinado de estrógenos y progestágenos: Existen riesgos mayores y/o adicionales que podrían estar asociados con la combinación de estrógenos más un progestágeno en comparación con el régimen de estrógenos solos, los cuales incluyen mayor riesgo de infarto de miocardio, embolia pulmonar, cáncer invasivo de mama y de ovario.

Riesgo cardiovascular

La TRE ha sido asociada con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda.

Deberá mantenerse bajo estrecha observación a las pacientes con factores de riesgo de trastornos trombóticos.

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 que recibieron sólo estrógenos en comparación con las mujeres que recibieron placebo (45 vs. 33 por 10.000 personas-**años**). 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").

Tromboembolia venosa

En el subestudio de WHI con estrógenos solos, el aumento del riesgo de trombosis venosa profunda se informó como estadísticamente significativo (23 vs 15 por 10.000 personas-**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 vs. 22 por 10.000 personas-**años**). En presencia o sospecha de tromboembolia venosa, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con estrógenos (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 estados patológicos 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

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

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. 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*").

Es importante el control clínico de las pacientes que toman estrógenos o combinaciones de estrógenos más progestágenos. Deberán adoptarse medidas diagnósticas adecuadas para descartar neoplasias en aquellos casos de sangrado uterino anormal no diagnosticado persistente o recurrente.

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 7,1años, el tratamiento con estrógenos conjugados (0,625 mg por día) no estuvo asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo.

Algunos estudios de observación comunicaron un mayor riesgo de cáncer de mama con la monoterapia con estrógenos 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).

Se ha informado que el empleo de estrógenos aumenta el resultado de mamografías anormales que necesitan evaluación ulterior.

Cáncer de ovario

En algunos estudios epidemiológicos, se asoció el empleo de productos con estrógenos únicamente con un mayor riesgo de cáncer de ovario en el transcurso de muchos años de uso. Estas asociaciones no se hallaron en otros estudios epidemiológicos.

Demencia

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 65-79 años, registró un mayor riesgo de desarrollar demencia probable en comparación con el placebo (ver "Precauciones-Empleo en Geriatría y Farmacodinamia-Eficacia clínica).

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

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

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

Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema, especialmente 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 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 EEC versus placebo fue de 34,3, 30,2, 25,1 y 10,7, 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.

Antecedentes de ictericia colestásica

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 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.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

CDS 24.0
Mayo 2010

Exacerbación de otros trastornos

La terapia de reemplazo estrogénico puede provocar exacerbación del asma, epilepsia, migraña, diabetes mellitus con o sin compromiso vascular, 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 progestágenos 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 patologías que puedan predisponer a una hipocalcemia severa.

Hipotiroidismo

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 (ver "*Interacciones con pruebas de laboratorio*").

Controles de laboratorio

La administración de estrógenos debe estar dirigida por la respuesta clínica y no por los niveles hormonales (por ejemplo, estradiol, FSH).

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.

Preservativos de látex

La crema vaginal de estrógenos conjugados ha demostrado reducir la eficacia de los preservativos de látex. Deberá considerarse la posibilidad que se produzca una contribución al fracaso de los preservativos, diafragmas o capuchón cervical, de látex o goma.

Embarazo

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

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.

WYETH S.A.
MIRTA C. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

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

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

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

Empleo en geriatría

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 (ver "Advertencias-*Riesgo cardiovascular* y *Farmacodinamia, Eficacia Clínica*").

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 65-79 años, registró un mayor riesgo de desarrollar demencia probable en comparación con el placebo (ver "Advertencias-*Demencia* y *Farmacodinamia, Eficacia Clínica*).

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.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 151

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 puede disminuir. Otras proteínas plasmáticas pueden estar elevadas (angiotensinógeno/sustrato de renina, alfa$_1$-antitripsina, ceruloplasmina).

Concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol HDL y subfracción HDL$_2$, niveles reducidos de colesterol 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 PVC-21/7 (0,5 g de PVC 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 PVC-2 veces/sem (0,5 g de PVC 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 PVC, incluidas aquellas pacientes

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 152 MESA DE ENTRADAS
1393

aleatorizadas a placebo en la visita basal. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en este estudio entre PVC 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/sangrado intermenstrual, dismenorrea/dolor pelviano
	Dolor, hiperestesia, aumento de tamaño, secreción en mamas
	Reacciones en el sitio de la aplicación de molestia vulvovaginal tales como ardor, irritación y prurito genital: secreción vaginal, leucorrea, ginecomastia en varones, Aumento de tamaño de leiomiomas uterinos
	Hiperplasia endometrial
Trastornos 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

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 53 MESA DE ENTRADAS

1393

Eritema multiforme; eritema nudoso

Trastornos hepatobiliares

Colecistopatía

Ictericia colestásica

Infecciones e infestaciones

Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal

Síndrome seudocistitis

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

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

Trastornos cardíacos

Infarto de miocardio

Pruebas Complementarias

Aumento o disminución de peso

Elevación de triglicéridos

Elevación de la presión arterial

Endocrinas

Pubertad precoz

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 154 MESA DE ENTRADA

1393

SOBREDOSIS

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

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

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

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

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

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

INSTRUCCIONES PARA EL USO DEL APLICADOR

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

CONSERVESE A TEMPERATURA AMBIENTE

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 155 MESA DE ENTRADAS

1393

PRESENTACION

Premarin crema vaginal se presenta en pomo con 21 gramos. Se incluye un aplicador calibrado.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 25.836

Directora Técnica: Mirta G. Carneiro – Farmacéutica

Elaborado en: Poniente 134, N° 740 – Col. Industria Vallejo – México

Wyeth

Importado por:

WYETH S.A.

Ing. E. Butty 275 – Piso 7º - C1001AFA Bs. As. Tel. (011) 4317-1600.

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN:

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADO