



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2053

BUENOS AIRES, 22 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021.934-10-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma WYETH S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto PREMARIN CD 0.3mg - PREMARIN CD 0,6256mg / ESTRÓGENOS CONJUGADOS USP 0,3mg - ESTRÓGENOS CONJUGADOS USP 0,625mg, forma farmacéutica: grageas, autorizado por 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 180 obra el Informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2053

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de los proyectos de prospectos de fojas 102 a 173 para la Especialidad Medicinal denominada PREMARIN CD 0.3mg - PREMARIN CD 0,6256mg / ESTRÓGENOS CONJUGADOS USP 0,3mg - ESTRÓGENOS CONJUGADOS USP 0,625mg, forma farmacéutica: grageas, propiedad de la firma WYETH S.A. anulando los anteriores.

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; 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 N° 1-0047-0000-021.934-10-1

DISPOSICION N° 2053

m.b.

M. Singh
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ACCION FARMACOLOGICA

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

FARMACODINAMIA, EFICACIA CLINICA

Efectos sobre los síntomas vasomotores

En el primer año del estudio *Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen* (HOPE) se distribuyó al azar un total de 2805 mujeres posmenopáusicas (edad promedio 53,3 ± 4,9 años) a uno de ocho grupos de tratamiento para recibir placebo o estrógenos conjugados, con o sin acetato de medroxiprogesterona. 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.

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



CDS 24.0
Mayo 2010

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 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 $53,3 \pm 4,9$ años) con menopausia promedio de $2,3 \pm 0,9$ años tomaban un comprimido de 600 mg de calcio elemental (Caltrate®) por día. No se permitieron suplementos de vitamina D. Las mujeres recibieron 0,625 mg, 0,45 mg, 0,3 mg de EC o placebo. La prevención de la pérdida ósea se evaluó por densitometría ósea, principalmente de columna lumbar anteroposterior (L_2 a L_4). En forma secundaria, también se analizaron las mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) de todo el organismo, cuello femoral y trocánter. Como marcadores de recambio óseo se empleó osteocalcina sérica, calcio urinario y N-telopéptido en los ciclos 6, 13, 19 y 26.

Población por intención de tratar

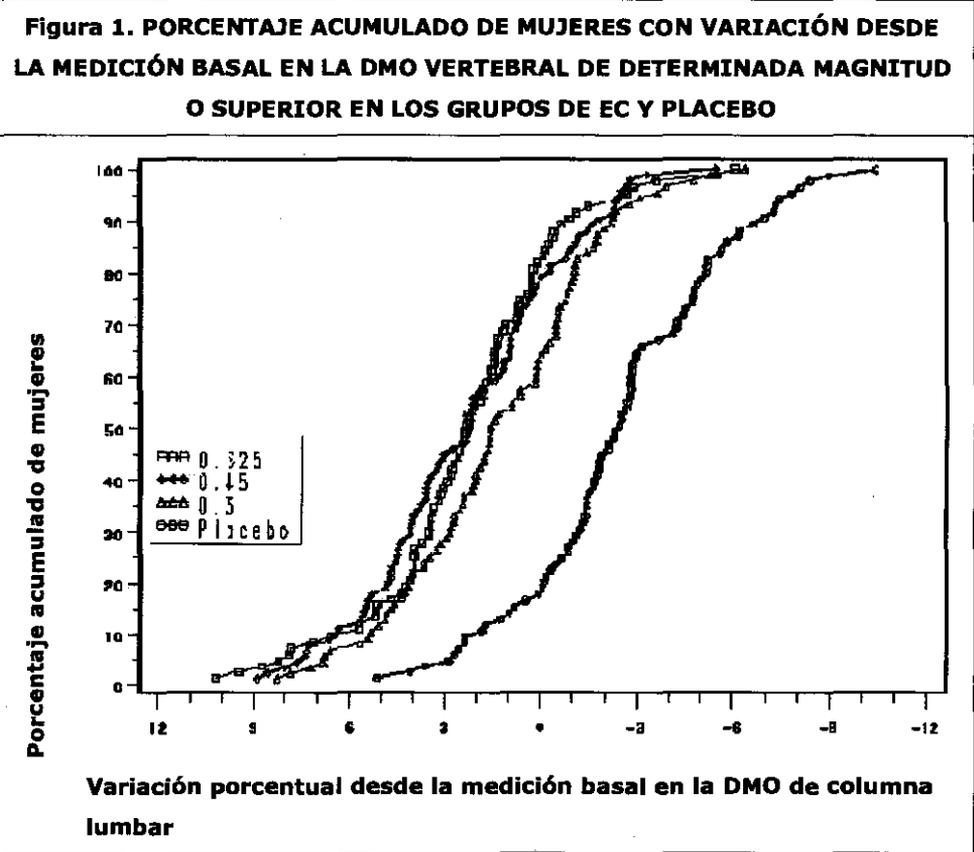
Los grupos de tratamiento activo demostraron diferencias significativas con el placebo en cada una de las cuatro determinaciones de la DMO en los ciclos 6, 13, 19 y 26. La Tabla 2 presenta las variaciones porcentuales desde la medición basal hasta la evaluación final.

TABLA 2. VARIACIÓN PORCENTUAL EN LA DENSIDAD MINERAL OSEA: COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS ACTIVOS Y DE PLACEBO EN LA POBLACIÓN POR INTENCIÓN DE TRATAR, ÚLTIMA OBSERVACIÓN DISPONIBLE

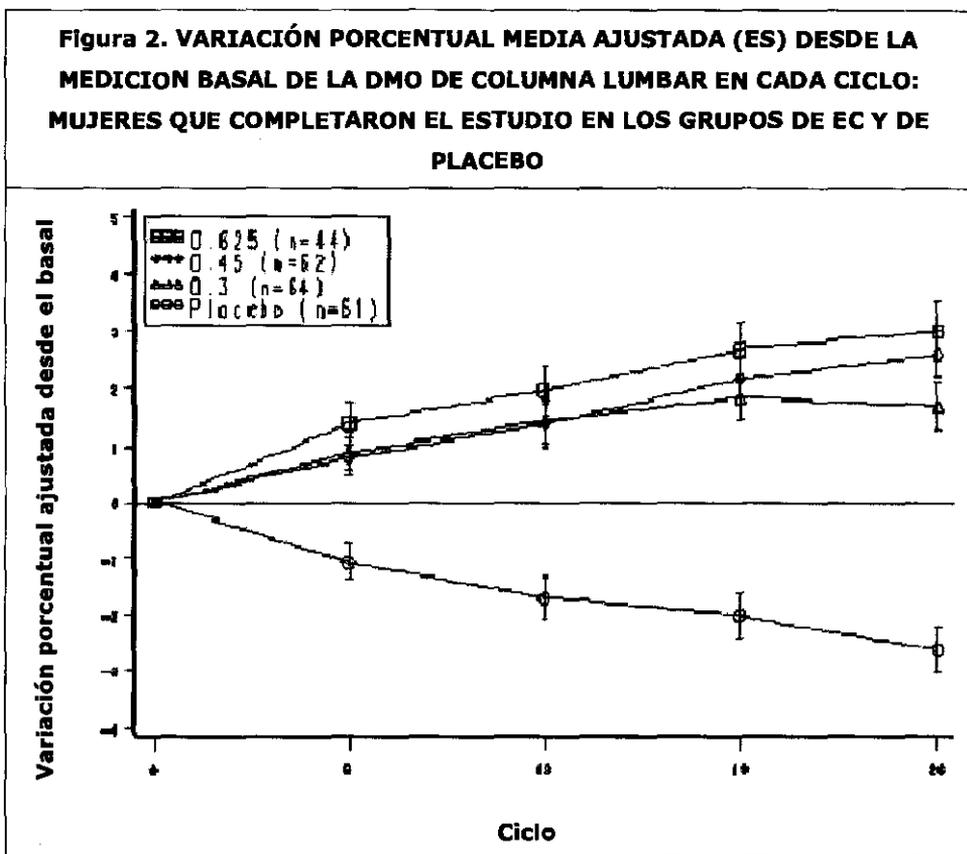
Región evaluada	Nº de mujeres	Basal (g/cm ²) Media ± DS	Variación desde basal (%) Media ajustada ± ES	Valor de p vs. placebo
DMO L₂ - L₄				
0,625	83	1,17 ± 0,15	2,46 ± 0,37	< 0,001
0,45	91	1,13 ± 0,15	2,26 ± 0,35	< 0,001
0,3	87	1,14 ± 0,15	1,13 ± 0,36	< 0,001
Placebo	85	1,14 ± 0,14	-2,45 ± 0,36	
DMO 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.



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.



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 estrógenos conjugados (EC) [0,625 mg por día] solos o en combinación con acetato de medroxiprogesterona [AMP] [0,625 mg / 2,5 mg por día] en comparación con el placebo. El criterio principal de evaluación fue la incidencia de enfermedad coronaria, es decir 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 terapia de reemplazo hormonal sobre los síntomas menopáusicos.

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.

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 más abajo.

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.

Tabla 3 - RIESGO RELATIVO Y ABSOLUTO OBSERVADO EN EL SUBESTUDIO DE WHI CON ESTRÓGENOS SOLOS			
Evento	Riesgo relativo EC vs. placebo (ICn del 95%^a)	Placebo n = 5429	EC n = 5310
		Riesgo absoluto por 10.000 años-mujeres	
Eventos coronarios ^b	0,95 (0,78 - 1,16)	57	54
<i>Infarto de miocardio no fatal^b</i>	<i>0,91 (0,73 - 1,14)</i>	43	40
<i>Muerte por enfermedad coronaria^b</i>	<i>1,01 (0,71 - 1,43)</i>	16	16
Accidente cerebrovascular ^b	1,33 (1,05 - 1,68)	33	45
<i>Isquémico^c</i>	<i>1,55 (1,19 - 2,01)</i>	25	38
Trombosis venosa profunda ^b	1,47 (1,06 - 2,06)	15	23
Embolia pulmonar ^b	1,37 (0,90 - 2,07)	10	14
Cáncer de mama invasivo ^b	0,80 (0,62 - 1,04)	34	28
Cáncer colorrectal ^c	1,08 (0,75 - 1,55)	16	17
Fractura de cadera ^c	0,65(0,45 - 0,94)	19	12
Fracturas vertebrales ^c	0,64(0,44 - 0,93)	18	11
Fracturas de antebrazo/ muñeca	0,58 (0,47 - 0,72)	59	35
Fracturas totales ^c	0,71(0,64 - 0,80)	197	144
Muerte debida a otras causas ^{c,d}	1,08 (0,88 - 1,32)	50	53
Mortalidad global ^c	1,04 (0,88 - 1,22)	75	79
Índice global	1,02 (0,92 - 1,13)	201	206

^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 No incluido en el índice global.
^d Los resultados se basan en un seguimiento promedio de 6,8 años.
^e Todas las muertes, salvo por cáncer de mama o colorrectal, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar o enfermedad coronaria diagnosticada/probable.
^d 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.

CDS 24.0
 Mayo 2010

La Tabla 4 describe los resultados de las variables principales del subestudio con estrógenos solos estratificados por edad basal.

TABLA 4: 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

TABLA 4: 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	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
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

TABLA 4: 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	Placebo	EC	Placebo	EC	Placebo
	(N=1637)	(N=1673)	(N=2387)	(N=2465)	(N=1286)	(N=1291)
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

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 de Memoria de la Iniciativa de 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 estudio complementario de WHI, se distribuyó en forma aleatoria a una población de 2947 mujeres posmenopáusicas histerectomizadas y en su mayoría sanas entre 65 y 79 años para recibir estrógenos conjugados (EC) (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 años-mujeres. La demencia probable según definida en este estudio incluyó enfermedad de Alzheimer, demencia vascular 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" y "Precauciones: Empleo en geriatría").

FARMACOCINETICA

Absorción

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

Distribución

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

Metabolismo

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

Excreción

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

Poblaciones Especiales

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La administración podrá ser continua (sin intervalos libres de medicación) o cíclica (por ejemplo, tres semanas con medicación y una semana sin medicación).

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

El tratamiento continuo podrá comenzarse en forma arbitraria. No obstante, si la paciente aún presenta ciclos menstruales regulares, es preferible comenzar el primer día de sangrado. Deberá efectuarse una evaluación periódica de las pacientes para determinar si sigue siendo necesario el tratamiento para los síntomas.

La administración cíclica se comenzará arbitrariamente si la paciente no ha menstruado en los últimos dos meses o más. Si la paciente aún presenta menstruaciones en forma normal, la administración cíclica se comenzará al quinto día después de haberse iniciado el sangrado.

Las grageas deben tragarse enteras; no deben partirse, triturarse, masticarse o disolverse en la boca. El ajuste posológico se basará en la respuesta de cada paciente.

Utilización concomitante de progestágenos: El agregado de un progestágeno al tratamiento con estrógenos reduce el riesgo de hiperplasia de endometrio y de cáncer de endometrio, asociados con la utilización a largo plazo de estrógenos solos. Se requiere la administración de 10-14 días de progestágenos para lograr la maduración del endometrio. Dado que los progestágenos se administran para proteger a la mujer contra las alteraciones hiperplásicas del endometrio, las pacientes histerectomizadas pueden no requerir el agregado de progestágenos. Si se prescribe un estrógeno a una mujer posmenopáusica con útero, el agregado de un progestágeno puede ser conveniente (ver "Advertencias: Tumores Malignos").

Indicaciones y dosificación habitual

Síntomas vasomotores y atrofia vulvovaginal: Considerar productos vaginales tópicos para el tratamiento exclusivo de la atrofia vulvovaginal

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica: Deberá considerarse el tratamiento en mujeres posmenopáusicas con riesgo de fracturas y deberá comenzarse tan pronto como sea posible después de la menopausia.

Castración femenina e insuficiencia ovárica primaria: Administrar en forma cíclica (por ejemplo, tres semanas de tratamiento y una semana sin medicación)

Hipogonadismo femenino: Administrar en forma cíclica (por ejemplo, tres semanas de tratamiento y una semana sin medicación)

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).

CDS 24.0
Mayo 2010

- 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 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 post menopáusicas tratadas durante 5 años con estrógenos equinos 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 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.

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 mujeres que no lo utilizan 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 estrogénoterapia. 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 7,1 años, 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 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).

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-Empieo en Geriátría 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 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.



CDS 24.0
Mayo 2010

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 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 10,7, 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.

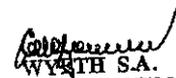
Elevación de la presión arterial

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.

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 progestágeno en mujeres con histerectomía que presente endometriosis residual, debido a que se ha notificado transformación maligna después del tratamiento con estrógenos solos.


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

CDS 24.0
Mayo 2010

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).

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

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.

La estrogénoterapia 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.

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

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

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

INTERACCIONES CON PRUEBAS DIAGNOSTICAS Y DE LABORATORIO

Interacciones con análisis de laboratorio

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, alfa₁-antitripsina, ceruloplasmina).

Concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol HDL y subfracción HDL₂, 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

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:	$\geq 10\%$
Comunes:	$\geq 1\%$ y $< 10\%$
Infrecuentes:	$\geq 0,1\%$ y $< 1\%$
Raras:	$\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$
Muy raras:	$< 0,01\%$

Sistema orgánico Reacción adversa

Sistema reproductor y mamas

Comunes:	Sangrado uterino anormal; a 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/ dolor pelviano; galactorrea; aumento de tamaño de leiomiomas uterinos
Muy Raras:	Hiperplasia endometrial
Frecuencia desconocida	Ginecomastia en hombres

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

Infecciones e infestaciones

Infrecuentes: Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal

Tumores benignos y malignos (incluso quistes y pólipos)

Raras: Cáncer de mama, cáncer de ovario alteración fibroquística de mamas, potenciación del desarrollo de meningioma benigno.

Muy Raras: Cáncer de endometrio, aumento de tamaño de hemangiomas hepáticos

Sistema inmune

Infrecuentes: Hipersensibilidad

Raras: Urticaria y angioedema, reacciones anafilácticas / anafilactoideas.

Sistema metabólico y nutricional

Raras: Intolerancia a la glucosa

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

Trastornos 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, 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

CONSERVESE A TEMPERATURA AMBIENTE



MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACION

Premarin CD 0,3 mg se presenta en envases con 28 grageas.

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: Mirta G. Carneiro - Farmacéutica

Elaborado por Wyeth Medica Ireland. Newbridge Co. Kildare, Irlanda.

Wyeth

Importado por:

WYETH S.A.

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

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: