

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN SOBRE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para el uso seguro y efectivo de **PREMARIN® CREMA VAGINAL**. Véase la información sobre prescripción completa de **PREMARIN CREMA VAGINAL**. **PREMARIN** (estrógenos conjugados) Crema Vaginal.
Aprobación inicial en EE. UU.: 1946

ADVERTENCIA: CÁNCER DE ENDOMETRIO, TRASTORNOS CARDIOVASCULARES, CÁNCER DE MAMA Y PROBABLE DEMENCIA

Véase la información sobre prescripción completa para la casilla de advertencia en su totalidad.

Terapia con Estrógenos Solos

- Las mujeres con útero que usan estrógenos sin progestinas corren un riesgo mayor de cáncer de endometrio (5.3)
- No deben administrarse terapia de estrógenos solos para la prevención de enfermedad cardiovascular o demencia (5.2, 5.4)
- En el subestudio sobre estrógenos solos de *Women's Health Initiative (WHI)* se informó un riesgo mayor de derrame cerebral y trombosis venosa profunda (TVP) (5.2)
- En el estudio auxiliar sobre estrógenos solos WHI Memory (WHIMS) de WHI se informó un riesgo mayor de probable demencia en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años (5.4)

Terapia con Estrógeno y Progestina

- No debe administrarse una terapia con estrógeno y progestina para la prevención de enfermedad cardiovascular o demencia (5.2, 5.4)
- En el subestudio sobre estrógeno con progestina de WHI se informó un riesgo mayor de derrame cerebral, TVP, embolia pulmonar (EP) e infarto de miocardio (IM) (5.2)
- En el subestudio sobre estrógeno con progestina de WHI se informó un riesgo mayor de cáncer de mama invasivo (5.3)
- En el estudio auxiliar sobre estrógeno con progestina WHIMS de WHI se informó un riesgo mayor de probable demencia en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años (5.4)

CAMBIOS MAYORES RECIENTES

Advertencias y Precauciones, Neoplasias Malignas (5.3)

11/2017

INDICACIONES Y USO

PREMARIN (estrógenos conjugados) Crema Vaginal es una mezcla de estrógenos indicada para:

- Tratamiento de la Vaginitis Atrófica y la Craurosis Vulvar (1.1)
- Tratamiento de la Dispareunia de Moderada a Severa, un Síntoma de Atrofia Vulvovaginal, a causa de la Menopausia (1.2)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Administración cíclica de 0.5 a 2 g por vía intravaginal [diariamente durante 21 días y luego 7 días sin medicamento] para el Tratamiento de la Vaginitis Atrófica y la Craurosis Vulvar (2.1)
- Administración cíclica de 0.5 g por vía intravaginal [diariamente durante 21 días y luego 7 días sin medicamento] para el Tratamiento de la Dispareunia de Moderada a Severa, un Síntoma de Atrofia Vulvovaginal, a causa de la Menopausia (2.2)
- Administración dos veces a la semana [por ejemplo, lunes y jueves] de 0.5 g por vía intravaginal para el Tratamiento de la Dispareunia de Moderada a Severa,

un Síntoma de Atrofia Vulvovaginal, a causa de la Menopausia (2.2)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

- Cada gramo contiene 0.625 mg de estrógenos conjugados, USP (3)
- *Envase combinado*: Cada envase contiene un tubo de 1.06 oz (30 g) con aplicador(es) plástico(s) calibrados en incrementos de 0.5 g hasta un máximo de 2 g (3)

CONTRAINDICACIONES

- Hemorragia genital anormal no diagnosticada (4)
- Certeza, sospecha o antecedentes de cáncer de mama (4, 5.3)
- Certeza o sospecha de neoplasia dependiente de estrógenos (4, 5.3)
- Trombosis venosa profunda o embolia pulmonar activa, o antecedentes de estas afecciones (4, 5.2)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa (por ejemplo, derrame cerebral e infarto de miocardio) o antecedentes de estas afecciones (4, 5.2)
- Certeza de reacción anafiláctica o angioedema al **PREMARIN Crema Vaginal** (5.16, 5.17)
- Certeza de disfunción o enfermedad hepática (4, 5.10)
- Certeza de deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina o de otros trastornos trombofílicos (4)
- Certeza o sospecha de embarazo (4, 8.1)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Los estrógenos aumentan el riesgo de trastornos de la vesícula biliar (5.5)
- Suspenda el tratamiento con estrógeno en caso de hipercalcemia grave, pérdida de visión, hipertrigliceridemia grave o ictericia colestásica (5.6, 5.7, 5.10, 5.11)
- Vigile la función tiroidea en mujeres que reciben tratamiento de reemplazo hormonal de la glándula tiroidea (5.12, 5.21)

REACCIONES ADVERSAS

En un estudio prospectivo doble ciego, aleatorio y controlado con placebo, las reacciones adversas más comunes que ocurrieron con una frecuencia de ≥ 2 por ciento fueron dolor de cabeza, dolor pélvico, vasodilatación, dolor en las mamas, leucorrea, metrorragia, vaginitis y trastorno vulvovaginal (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, llame a Pfizer Inc. al 1-800-438-1985, o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES DE FÁRMACOS

Tanto los inductores como los inhibidores del CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los fármacos estrogénicos (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Madres lactantes: Se ha demostrado que la administración de estrógeno a madres lactantes disminuye la cantidad y la calidad de la leche materna (8.3)
- Uso geriátrico: En los estudios auxiliares *Women's Health Initiative Memory de WHI* se informó un riesgo mayor de probable demencia en mujeres mayores de 65 años (5.4, 8.5)

Véase la sección 17 para obtener INFORMACIÓN SOBRE ORIENTACIÓN A PACIENTES y la rotulación para pacientes aprobada por la FDA

Revisado: 9/2018

INFORMACIÓN SOBRE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: CÁNCER DE ENDOMETRIO, TRASTORNOS CARDIOVASCULARES, CÁNCER DE MAMA y PROBABLE DEMENCIA

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Tratamiento de la Vaginitis Atrófica y la Craurosis Vulvar
- 1.2 Tratamiento de la Dispareunia de Moderada a Severa, un Síntoma de Atrofia Vulvovaginal, a causa de la Menopausia

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Tratamiento de la Vaginitis Atrófica y la Craurosis Vulvar
- 2.2 Tratamiento de la Dispareunia de Moderada a Severa, un Síntoma de Atrofia Vulvovaginal, a causa de la Menopausia

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Riesgo de Absorción Sistémica
- 5.2 Trastornos Cardiovasculares
- 5.3 Neoplasias Malignas
- 5.4 Probable Demencia
- 5.5 Trastornos de la Vesícula Biliar
- 5.6 Hipercalcemia
- 5.7 Anomalías de la Visión
- 5.8 Añadir una Progestina en los Casos de Mujeres No Sometidas a Histerectomía
- 5.9 Tensión Arterial Elevada
- 5.10 Hipertrigliceridemia
- 5.11 Disfunción Hepática y/o Antecedentes de Ictericia Colestásica
- 5.12 Hipotiroidismo
- 5.13 Retención de Líquidos
- 5.14 Hipocalcemia
- 5.15 Exacerbación de la Endometriosis
- 5.16 Reacción Anafiláctica y Angioedema
- 5.17 Angioedema Hereditario
- 5.18 Exacerbación de Otras Afecciones
- 5.19 Efectos en los Métodos Anticonceptivos de Barrera
- 5.20 Pruebas de Laboratorio
- 5.21 Interacciones Entre el Fármaco y Pruebas de Laboratorio

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

- 6.2 Experiencia Poscomercialización

7 INTERACCIONES DE FÁRMACOS

- 7.1 Interacciones Metabólicas

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres Lactantes
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico
- 8.6 Disfunción Renal
- 8.7 Disfunción Hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Efectos en la Atrofia Vulvovaginal
- 14.2 Estudios de *Women's Health Initiative*
- 14.3 Estudio *Women's Health Initiative Memory Study*

15 REFERENCIAS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y Manejo

17 INFORMACIÓN SOBRE ORIENTACIÓN A PACIENTES

- 17.1 Sangrado Vaginal
- 17.2 Posibles Reacciones Adversas Graves de la Terapia con Estrógenos Solos
- 17.3 Posibles Reacciones Adversas Menos Graves, pero Comunes, de la Terapia con Estrógenos Solos

*No incluye las secciones o subsecciones omitidas de la información sobre prescripción completa

ADVERTENCIA: CÁNCER DE ENDOMETRIO, TRASTORNOS CARDIOVASCULARES, CÁNCER DE MAMA y PROBABLE DEMENCIA

Terapia con Estrógenos Solos

Cáncer de Endometrio

Las mujeres con útero que toman estrógenos sin progestinas corren un riesgo mayor de cáncer de endometrio. Añadir una progestina a la estrogenoterapia ha demostrado reducir el riesgo de hiperplasia de endometrio, que podría ser un precursor del cáncer de endometrio. Deben tomarse medidas diagnósticas adecuadas, incluida la realización de biopsias de endometrio dirigidas o aleatorias, cuando esté indicado, para descartar la presencia de neoplasias malignas en mujeres posmenopáusicas con persistencia o recurrencia de sangrado genital anormal no diagnosticado [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)*].

Trastornos Cardiovasculares y Probable Demencia

No deben administrarse estrógenos solos para la prevención de enfermedad cardiovascular o demencia [véase *Advertencias y Precauciones (5.2, 5.4)* y *Estudios Clínicos (14.2, 14.3)*].

El subestudio sobre estrógenos solos de *Women's Health Initiative (WHI)* informó riesgos mayores de derrame cerebral y trombosis venosa profunda (TVP), en comparación con el placebo, en mujeres posmenopáusicas (entre 50 y 79 años de edad) que recibían tratamiento diario con estrógenos conjugados (EC) [0.625 mg] solos, por vía oral, durante 7.1 años [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)* y *Estudios Clínicos (14.2)*].

El estudio auxiliar sobre estrógenos solos *WHI Memory Study (WHIMS)* de WHI informó un riesgo mayor de probable demencia, en comparación con el placebo, en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años que recibían tratamiento diario con EC (0.625 mg) solos durante 5.2 años. Se desconoce si este hallazgo se aplica a mujeres posmenopáusicas más jóvenes [véase *Advertencias y Precauciones (5.4)*, *Uso en Poblaciones Específicas (8.5)* y *Estudios Clínicos (14.3)*].

En ausencia de datos comparables, debe suponerse que estos riesgos sean similares a los de otras dosis de EC y otras formas de dosificación de estrógenos.

Los estrógenos con o sin progestinas deben recetarse en las dosis mínimas que resulten eficaces y durante los periodos más cortos compatibles con los objetivos terapéuticos y los riesgos particulares de cada mujer.

Terapia con Estrógeno y Progestina

Trastornos Cardiovasculares y Probable Demencia

No deben administrarse terapia con estrógeno y progestina para la prevención de enfermedad cardiovascular o demencia [véase *Advertencias y Precauciones (5.2, 5.4)* y *Estudios Clínicos (14.2, 14.3)*].

El subestudio sobre estrógeno con progestina de WHI informó riesgos mayores de TVP, embolia pulmonar (EP), derrame cerebral e infarto de miocardio (IM), en comparación con el placebo, en mujeres posmenopáusicas (entre 50 y 79 años de edad) que recibían tratamiento diario con EC (0.625 mg) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) [2.5 mg] por vía oral durante 5.6 años [véase *Advertencias y Precauciones (5.2) y Estudios Clínicos (14.2)*].

El estudio auxiliar WHIMS sobre estrógeno con progestina de WHI informó un riesgo mayor de probable demencia, en comparación con el placebo, en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años que recibían tratamiento diario con EC (0.625 mg) combinados con AMP (2.5 mg) durante 4 años. Se desconoce si este hallazgo se aplica a mujeres posmenopáusicas más jóvenes [véase *Advertencias y Precauciones (5.4), Uso en Poblaciones Específicas (8.5) y Estudios Clínicos (14.3)*].

Cáncer de Mama

El subestudio sobre estrógeno con progestina de WHI también demostró un riesgo mayor de cáncer de mama invasivo [véase *Advertencias y Precauciones (5.3) y Estudios Clínicos (14.2)*].

En ausencia de datos comparables, debe suponerse que estos riesgos sean similares a los de otras dosis de EC y AMP, así como otras combinaciones y formas de dosificación de estrógenos y progestinas.

Los estrógenos con o sin progestinas se deben recetar en las dosis mínimas que resulten eficaces y durante los periodos más cortos compatibles con los objetivos terapéuticos y los riesgos particulares de cada mujer.

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Tratamiento de la Vaginitis Atrófica y la Craurosis Vulvar

1.2 Tratamiento de la Dispareunia de Moderada a Severa, un Síntoma de Atrofia Vulvovaginal, a causa de la Menopausia

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

En general, cuando se recetan estrógenos a mujeres posmenopáusicas con útero, también debe considerarse la posibilidad de administrar progestinas para reducir el riesgo de cáncer de endometrio.

Las mujeres sin útero no necesitan progestinas. En algunos casos, sin embargo, las mujeres sometidas a histerectomía que tengan antecedentes de endometriosis podrían necesitar una progestina [véase *Advertencias y Precauciones (5.3, 5.15)*].

El tratamiento con estrógeno solamente o en combinación con una progestina debe hacerse con las dosis mínimas que resulten eficaces y durante los periodos más cortos compatibles con los objetivos terapéuticos y los riesgos particulares de cada mujer. Se debe reevaluar a las mujeres posmenopáusicas de forma periódica, según esté indicado clínicamente, para determinar si el tratamiento aún es necesario.

2.1 Tratamiento de la Vaginitis Atrófica y la Craurosis Vulvar

PREMARIN Crema Vaginal se administra por vía intravaginal en un régimen cíclico (diariamente durante 21 días y luego 7 días sin medicamento). En general, debe iniciarse el tratamiento con la dosis de 0.5 g. Pueden ajustarse las dosis (de 0.5 g a 2 g) según la respuesta de cada mujer [véase *Formas de Dosificación y Potencias (3)*].

2.2 Tratamiento de la Dispareunia de Moderada a Severa, un Síntoma de Atrofia Vulvovaginal, a causa de la Menopausia

PREMARIN Crema Vaginal (0.5 g) se administra por vía intravaginal en un régimen continuo dos veces a la semana (por ejemplo, lunes y jueves) o en un régimen cíclico de 21 días de tratamiento seguidos de 7 días sin medicamento [véase *Formas de Dosificación y Potencias (3)*].

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

Cada gramo contiene 0.625 mg de estrógenos conjugados, USP.

Envase combinado: Cada envase contiene un tubo de 1.06 oz (30 g) con aplicador(es) plástico(s) calibrados en incrementos de 0.5 g hasta un máximo de 2 g.

4 CONTRAINDICACIONES

No debe administrarse terapia con PREMARIN Crema Vaginal a mujeres que tengan cualquiera de las siguientes afecciones:

- **Hemorragia genital anormal no diagnosticada**
- **Certeza, sospecha o antecedentes de cáncer de mama**
- **Certeza o sospecha de neoplasia dependiente de estrógenos**
- **Trombosis venosa profunda o embolia pulmonar activa o antecedentes de estas afecciones**
- **Enfermedad tromboembólica arterial activa (por ejemplo, derrame cerebral e infarto de miocardio) o antecedentes de estas afecciones**
- **Certeza de reacción anafiláctica o angioedema al PREMARIN Crema Vaginal**
- **Certeza de disfunción o enfermedad hepática**
- **Certeza de deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina o de otros trastornos trombofílicos**
- **Certeza o sospecha de embarazo**

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de Absorción Sistémica

PREMARIN Crema Vaginal se absorbe por vía sistémica. Se deben tomar en cuenta las advertencias, precauciones y reacciones adversas asociadas con el tratamiento de PREMARIN por vía oral.

5.2 Trastornos Cardiovasculares

Se ha informado un riesgo mayor de derrame cerebral y de TVP con la terapia de estrógenos solos. Se ha informado un riesgo mayor de EP, TVP, derrame cerebral e infarto de miocardio con la terapia de estrógeno y progestina. Si se produjera o sospechara cualquiera de estas afecciones, debe suspenderse de inmediato la terapia de estrógeno con o sin progestina.

Deben manejarse adecuadamente los factores de riesgo de enfermedad vascular arterial (por ejemplo, hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, hipercolesterolemia y obesidad) y/o tromboembolia venosa (TEV) (por ejemplo, antecedentes personales o familiares de TEV, obesidad y lupus eritematoso sistémico).

Derrame Cerebral

En el subestudio sobre estrógenos solos de *WHI* se informó un riesgo mayor estadísticamente significativo de derrame cerebral en mujeres entre 50 y 79 años de edad que recibían diariamente EC (0.625 mg) solos en comparación con mujeres del mismo grupo de edad que recibían un placebo (45 versus 33 por 10,000 mujeres-año). El aumento del riesgo se demostró en el primer año y persistió [*véase Estudios Clínicos (14.2)*]. Si se produjera o sospechara un derrame cerebral, debe suspenderse de inmediato la terapia con estrógenos solos.

Los análisis de subgrupos de mujeres entre 50 y 59 años de edad sugieren que no hubo aumento en el riesgo de derrame cerebral para las mujeres que recibían EC (0.625 mg) en comparación con las mujeres que recibían un placebo (18 versus 21 por 10,000 mujeres-año).¹

En el subestudio sobre estrógeno con progestina del estudio *WHI* se informó un riesgo mayor estadísticamente significativo de derrame cerebral en mujeres entre 50 y 79 años de edad que recibían diariamente EC (0.625 mg) con AMP (2.5 mg) en comparación con mujeres en el mismo grupo de edad que recibían un placebo (33 versus 25 por 10,000 mujeres-año) [*véase Estudios Clínicos (14.2)*]. El aumento del riesgo se demostró en el primer año y persistió.¹ Si se produjera o sospechara un derrame cerebral, debe suspenderse de inmediato el tratamiento con estrógeno y progestina.

Cardiopatía Coronaria

En el subestudio sobre estrógenos solos de *WHI* no se informó ningún efecto general en los eventos coronarios (definidos como infarto de miocardio [IM] no mortal, IM silente o muerte por cardiopatía coronaria) en mujeres que recibían estrógenos solos en comparación con las que recibían un placebo² [*véase Estudios Clínicos (14.2)*].

Los análisis de subgrupos con mujeres entre 50 y 59 años de edad sugieren una reducción estadísticamente no significativa del riesgo de eventos coronarios (EC [0.625 mg] solos en comparación con el placebo) en mujeres que llevaban menos de 10 años desde el inicio de la menopausia (8 versus 16 por 10,000 mujeres-año)¹.

En el subestudio sobre estrógeno con progestina de WHI se informó un riesgo mayor estadísticamente no significativo de eventos coronarios en mujeres que recibían diariamente EC (0.625 mg) y AMP (2.5 mg), en comparación con las que recibían un placebo (41 versus 34 por 10,000 mujeres-año)¹. Se demostró un aumento en el riesgo relativo durante el primer año y el riesgo relativo tendió a disminuir desde el segundo año hasta el quinto [véase *Estudios Clínicos (14.2)*].

El tratamiento diario con EC (0.625 mg) y AMP (2.5 mg) no demostró ningún beneficio cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas con enfermedad cardíaca documentada (n=2,763) y edad promedio de 66.7 años, que participaron en un estudio clínico controlado sobre la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study [HERS]*). Durante un seguimiento promedio de 4.1 años, el tratamiento con EC y AMP no redujo el índice global de eventos coronarios en mujeres posmenopáusicas que tenían cardiopatía coronaria establecida. Se observaron más eventos coronarios en el grupo tratado con EC y AMP que en el que recibió el placebo durante el primer año, pero no así en los años subsiguientes. Entre las participantes del estudio *HERS* inicial, dos mil trescientas veintiún (2,321) mujeres aceptaron continuar en una extensión de etiqueta descubierta del estudio, el *HERS II*. El seguimiento promedio en el *HERS II* fue de 2.7 años más, para un total de 6.8 años. Los índices de eventos coronarios entre las mujeres del grupo que recibió EC y AMP fueron comparables a las del grupo que recibió placebo en el estudio *HERS*, el *HERS II* y en general.

Tromboembolia Venosa

En el subestudio sobre estrógenos solos de WHI, el riesgo de TEV (TVP y EP) de las mujeres que recibían diariamente EC (0.625 mg) solos fue mayor que el de las que recibían un placebo (30 versus 22 por 10,000 mujeres-año), aunque solo el riesgo mayor de TVP alcanzó la importancia estadística (23 versus 15 por 10,000 mujeres-año). El aumento del riesgo de TEV se demostró durante los primeros 2 años³ [véase *Estudios Clínicos (14.2)*]. Si se produjera o sospechara una TEV, debe suspenderse de inmediato la terapia con estrógenos solos.

En el subestudio sobre estrógeno con progestina de WHI, se informó un índice 2 veces mayor de TEV en las mujeres que recibían diariamente EC (0.625 mg) y AMP (2.5 mg) en comparación con las que recibían un placebo (35 versus 17 por 10,000 mujeres-año). También se observaron aumentos estadísticamente significativos en el riesgo de TVP (26 versus 13 por 10,000 mujeres-año) y EP (18 versus 8 por 10,000 mujeres-año). El aumento del riesgo de TEV se observó durante el primer año y persistió⁴ [véase *Estudios Clínicos (14.2)*]. Si se produjera o sospechara una TEV, debe suspenderse de inmediato la terapia con estrógeno y progestina.

Si resulta factible, debe suspenderse el tratamiento con estrógenos al menos de 4 a 6 semanas antes de cualquier cirugía que pueda estar asociada con un riesgo mayor de tromboembolia o durante periodos de inmovilización prolongada.

5.3 Neoplasias Malignas

Cáncer de Endometrio

Se ha informado un riesgo mayor de cáncer de endometrio en mujeres con útero tratadas con estrógenos sin progestinas.

El riesgo de cáncer de endometrio informado entre las mujeres que usan estrógenos sin progestinas es de 2 a 12 veces mayor que en las que no los usan, y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógeno. En la mayoría de los estudios, no se ha evidenciado ningún aumento significativo del riesgo asociado con el uso de estrógenos durante menos de 1 año. El riesgo mayor parece estar asociado con el uso prolongado; se observaron aumentos de 15 a 24 veces mayores durante 5 a 10 años o más. También se ha demostrado que este riesgo persiste de 8 a 15 años tras la suspensión de la estrogenoterapia.

Es importante la vigilancia clínica de todas las mujeres que reciban tratamiento con estrógeno solo o con estrógeno y progestina. Deben tomarse medidas diagnósticas adecuadas, incluida la realización de biopsias de endometrio dirigidas o aleatorias, cuando esté indicado, para descartar la presencia de neoplasias malignas en mujeres posmenopáusicas con persistencia o recurrencia de sangrado genital anormal no diagnosticado.

No hay pruebas de que el uso de estrógenos naturales tenga un perfil de riesgos endometriales diferente al de los estrógenos sintéticos en dosis equivalentes. Añadir progestinas a la estrogenoterapia posmenopáusica ha demostrado reducir el riesgo de hiperplasia de endometrio, que podría ser un precursor del cáncer de endometrio.

En un estudio clínico de 52 semanas sobre la terapia con PREMARIN Crema Vaginal solamente (0.5 g aplicado dos veces a la semana o diariamente durante 21 días, seguido de 7 días sin medicamento), no hubo indicios de hiperplasia de endometrio ni de carcinoma de endometrio.

Cáncer de Mama

El estudio clínico aleatorio más importante en ofrecer información sobre cáncer de mama en usuarias de estrógenos solos es el subestudio sobre el uso diario de EC (0.625 mg) solos de *WHI*. En el subestudio sobre estrógenos solos de *WHI*, tras un seguimiento promedio de 7.1 años, se informó que la administración diaria de EC solos no estuvo asociada con un riesgo mayor de cáncer de mama invasivo [*riesgo relativo (RR): 0.80*]⁵ [*véase Estudios Clínicos (14.2)*].

El estudio clínico aleatorio más importante en ofrecer información sobre cáncer de mama en usuarias de estrógeno con progestina es el subestudio sobre administración diaria de EC (0.625 mg) y AMP (2.5 mg) de *WHI*. Tras un seguimiento promedio de 5.6 años, el subestudio sobre estrógeno con progestina informó un riesgo mayor de cáncer de mama en mujeres que recibieron EC y AMP a diario. En este subestudio, el 26 por ciento de las mujeres había usado estrógenos solos o con progestina anteriormente. Cuando el tratamiento con EC y AMP se comparó con el placebo, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1.24, y el riesgo absoluto fue de 41 versus 33 casos por 10,000 mujeres-año. Entre las mujeres que informaron haber recibido terapia hormonal previamente, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1.86 y el riesgo absoluto fue de 46 versus 25 casos por 10,000 mujeres-año al comparar el tratamiento de CE y AMP con el placebo. Entre las mujeres que no informaron uso previo de terapia hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1.09 y el riesgo absoluto fue de 40 versus 36 casos por 10,000 mujeres-año al comparar el tratamiento de CE y AMP con el placebo. En el mismo subestudio, los tumores de mama invasivos fueron más grandes, con mayor probabilidad de tener ganglio positivo y diagnosticados en un estadio más avanzado en el grupo tratado con EC (0.625 mg) y AMP (2.5 mg) en comparación con el grupo que recibió el placebo. La enfermedad metastásica fue poco frecuente y no se observaron diferencias evidentes entre los dos grupos. Tampoco se observaron diferencias entre los grupos respecto a los otros factores pronósticos, tales como subtipo histológico, grado y presencia o ausencia de receptores hormonales⁶ [*véase Estudios Clínicos (14.2)*].

Según el estudio clínico *WHI*, los estudios observacionales han informado un riesgo mayor de cáncer de mama con la terapia de estrógeno y progestina, y un mayor riesgo de menor magnitud con la terapia de estrógenos solos al cabo de varios años de uso. El riesgo aumentó con la duración del uso y, al parecer, volvió al valor de línea de base a lo largo de unos 5 años tras la suspensión del tratamiento (solo los estudios observacionales aportan datos considerables sobre riesgos después de la suspensión). Asimismo, los estudios observacionales sugieren que el riesgo de cáncer de mama fue mayor, y se manifestó más temprano, en mujeres tratadas con estrógeno y progestina que en las que usaron estrógenos solos. Sin embargo, en estos estudios, generalmente, no se ha encontrado ninguna variación significativa en el riesgo de cáncer de mama en las distintas combinaciones, dosis o vías de administración de los tratamientos con estrógeno y progestina.

Se ha informado que la terapia con estrógenos solos o con estrógeno y progestina aumenta la incidencia de mamografías anormales que requieren evaluación adicional.

Todas las mujeres deben someterse a exámenes de mama anuales efectuados por un profesional de la salud y hacerse autoexámenes todos los meses. Además, la realización de mamografías debe programarse según la edad, los factores de riesgo y los resultados de mamogramas previas del paciente.

Cáncer de Ovario

El subestudio sobre estrógeno con progestina de *WHI* informó un riesgo mayor estadísticamente no significativo de cáncer de ovario. Tras un seguimiento promedio de 5.6 años, el riesgo relativo de cáncer de ovario para la población tratada con EC y AMP en comparación con el placebo fue de 1.58 (IC de 95 por ciento, 0.77-3.24). El riesgo absoluto del tratamiento con EC y AMP en comparación con el placebo fue de 4 versus 3 casos por 10,000 mujeres-año⁷.

Un metaanálisis de estudios epidemiológicos, 17 prospectivos y 35 retrospectivos, halló que las mujeres que usaron terapia hormonal para tratar síntomas de la menopausia corrieron un riesgo mayor de tener cáncer de ovario. El análisis primario, que usa comparaciones de casos y controles, incluyó 12,110 casos de cáncer de los 17 estudios prospectivos. Los riesgos relativos asociados con el uso actual de terapias hormonales fueron de 1.41 (intervalo de confianza de 95% [IC], 1.32-1.50); no hubo diferencia en el riesgo calculado por la duración de la exposición (menos de 5 años [mediana de 3 años] versus más de 5 años [mediana de 10 años] de uso antes del diagnóstico de cáncer). El riesgo relativo asociado con el uso combinado actual y reciente (descontinuó el uso en los 5 años antes del diagnóstico de cáncer) fue de 1.37 (IC de 95%, 1.27-1.48), y el riesgo elevado fue significativo tanto para los productos de estrógenos solos como para los que tienen estrógeno con progestina. Sin embargo, se desconoce la duración exacta del uso de terapias hormonales asociada con un riesgo mayor de cáncer de ovario.

5.4 Probable Demencia

En el estudio auxiliar sobre estrógenos solos *Women's Health Initiative Memory (WHIMS)* de *WHI* se asignó aleatoriamente a una población de 2,947 mujeres entre 65 y 79 años de edad sometidas a histerectomía a recibir diariamente EC (0.625 mg) solos o un placebo.

Tras un seguimiento promedio de 5.2 años, se diagnosticó probable demencia a 28 mujeres en el grupo de estrógenos solos y a 19 en el grupo de placebo. El riesgo relativo de probable demencia para el grupo de EC solos en comparación con el de placebo fue de 1.49 (IC de 95 por ciento, 0.83-2.66). El riesgo absoluto de probable demencia para el grupo de EC solos en comparación con el de placebo fue de 37 versus 25 casos por 10,000 mujeres-año⁸ [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.5) y *Estudios Clínicos* (14.3)].

En el estudio auxiliar *WHIMS* sobre estrógeno con progestina de *WHI*, se asignó aleatoriamente a una población de 4,532 mujeres posmenopáusicas entre 65 y 79 años de edad a usar diariamente EC (0.625 mg) y AMP (2.5 mg) o un placebo.

Tras un seguimiento promedio de 4 años, se diagnosticó probable demencia a 40 mujeres en el grupo de EC y AMP y a 21 en el grupo de placebo. El riesgo relativo de probable demencia para el grupo de EC y AMP en comparación al de placebo fue de 2.05 (IC de 95 porciento, 1.21-3.48). El riesgo absoluto de probable demencia para el grupo de EC y AMP en comparación con el de placebo fue de 45 versus 22 casos por 10,000 mujeres-año⁸ [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.5) y *Estudios Clínicos* (14.3)].

Cuando se combinaron los datos de las dos poblaciones en los estudios auxiliares WHIMS de estrógenos solos y de estrógeno con progestina tal como estaba previsto en el protocolo WHIMS, se informó un riesgo relativo general de probable demencia de 1.76 (IC de 95 porciento, 1.19-2.60). Puesto que ambos subestudios se realizaron con mujeres entre 65 y 79 años de edad, se desconoce si estos resultados se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes⁸ [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.5) y *Estudios Clínicos* (14.3)].

5.5 Trastornos de la Vesícula Biliar

En mujeres posmenopáusicas que reciben estrógenos se ha informado un aumento de 2 a 4 veces el riesgo de trastornos de la vesícula biliar que requieren intervención quirúrgica.

5.6 Hipercalcemia

La administración de estrógenos puede ocasionar hipercalcemia severa en mujeres afectadas por cáncer de mama y metástasis óseas. Si ocurre hipercalcemia, debe suspenderse el fármaco y deben tomarse las medidas adecuadas para reducir el nivel de calcio sérico.

5.7 Anomalías de la Visión

Se han informado casos de trombosis vascular retiniana en pacientes que reciben estrógenos. En caso de pérdida de visión parcial o total, o aparición repentina de exoftalmos, diplopia o migraña, debe suspenderse el medicamento hasta tanto se conozcan los resultados del examen. Si el examen revela la presencia de papiledema o lesiones de la vasculatura retiniana, deben suspenderse los estrógenos permanentemente.

5.8 Añadir una Progestina en los Casos de Mujeres No Sometidas a Histerectomía

En estudios sobre la adición de una progestina durante 10 días o más de un ciclo de administración de estrógeno, o diariamente en un régimen estrogénico continuo, se ha informado una incidencia menor de hiperplasia de endometrio que la inducida por un tratamiento con estrógenos solos. La hiperplasia de endometrio puede ser precursor del cáncer de endometrio.

Sin embargo, existen posibles riesgos que pueden estar asociados con el uso de progestinas y estrógenos en comparación con los regímenes de estrógenos solos, tales como un riesgo mayor de cáncer de mama.

5.9 Tensión Arterial Elevada

En un pequeño número de informes de casos, se han atribuido elevaciones considerables de la tensión arterial a reacciones idiosincráticas de los estrógenos. En un estudio clínico grande, aleatorio y controlado con placebo, no se observó ningún efecto generalizado de la estrogenoterapia en la tensión arterial.

5.10 Hipertrigliceridemia

En mujeres que ya tienen hipertrigliceridemia, la estrogenoterapia puede estar asociada con elevaciones de los triglicéridos en plasma y llevar a pancreatitis. Debe considerarse la posibilidad de suspender el tratamiento si ocurre pancreatitis.

5.11 Disfunción Hepática y/o Antecedentes de Ictericia Colestásica

Es posible que las mujeres con disfunción hepática no metabolicen bien los estrógenos. Se recomienda actuar con cautela a las mujeres con antecedentes de ictericia colestásica asociada con el uso previo de estrógenos o con el embarazo, y, en caso de recurrencia, suspender el medicamento.

5.12 Hipotiroidismo

La administración de estrógenos ocasiona un aumento de los niveles de globulina transportadora de tiroxina (TBG, por sus siglas en inglés). Las mujeres cuya función tiroidea es normal pueden compensar el aumento de TBG creando más hormona tiroidea para mantener dentro del intervalo de normalidad las concentraciones séricas de T₄ y T₃ libres. Es posible que las mujeres que requieren terapia de reemplazo hormonal tiroideo y que además reciben estrógenos necesiten dosis mayores de hormonas tiroideas en su terapia de reemplazo. Se debe monitorizar la función tiroidea de estas mujeres para mantener sus niveles de hormonas tiroideas libres dentro de un nivel aceptable.

5.13 Retención de Líquidos

Dado que los estrógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, al recetar estrógeno solo, se debe observar de cerca a las mujeres con problemas médicos que puedan verse afectados por este factor, tales como la disfunción cardíaca o renal.

5.14 Hipocalcemia

Las terapias de estrógenos se deben administrar con cautela a las mujeres con hipoparatiroidismo, ya que puede producirse hipocalcemia inducida por estrógenos.

5.15 Exacerbación de la Endometriosis

Se han informado de algunos casos de transformación maligna de implantes de endometrio residuales en mujeres tratadas con estrógenos solos después de una histerectomía. Debe considerarse la posibilidad de añadir una progestina al tratamiento de mujeres sometidas a histerectomía que presenten endometriosis residual.

5.16 Reacción Anafiláctica y Angioedema

En el escenario poscomercialización, se han informado de casos de anafilaxia, que se desarrollan minutos u horas después de la administración oral de PREMARIN y requieren manejo de emergencia. Se ha observado efecto en la piel (urticaria, prurito, hinchazón de labios, lengua, cara) y en el tracto respiratorio (insuficiencia respiratoria) o en el gastrointestinal (dolor abdominal, vómitos).

Han ocurrido casos poscomercialización de angioedema que afecta la lengua, la laringe, la cara y los pies, y que requiere intervención médica en pacientes que toman PREMARIN por vía oral. Si el angioedema afecta la lengua, la glotis o la laringe, puede ocurrir obstrucción de la vía respiratoria. Los pacientes que desarrollan una reacción anafiláctica con o sin angioedema después del tratamiento oral con PREMARIN, no deben volver a recibir PREMARIN por vía oral.

5.17 Angioedema Hereditario

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

5.18 Exacerbación de Otras Afecciones

La estrogenoterapia puede exacerbar afecciones tales como asma, diabetes mellitus, epilepsia, migrañas, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos, por lo que debe emplearse con cautela en mujeres que tengan estas afecciones.

5.19 Efectos en los Métodos Anticonceptivos de Barrera

Se ha informado que la exposición a PREMARIN Crema Vaginal debilita los condones de látex. Debe tenerse en cuenta el potencial de PREMARIN Crema Vaginal para causar debilitamiento y falla de los preservativos, diafragmas o capuchones cervicales de látex o goma.

5.20 Pruebas de Laboratorio

No se ha demostrado que los niveles séricos de hormona foliculoestimulante y estradiol sean útiles en el manejo de síntomas de moderados a severos de atrofia vulvovaginal.

5.21 Interacciones Entre el Fármaco y Pruebas de Laboratorio

Tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de agregación plaquetaria acelerados; recuento de plaquetas elevado; aumento en los niveles del factor II, antígeno del factor VII, antígeno del factor VIII, actividad coagulante del factor VIII, factores IX, X, XII, complejo VII-X, complejo II-VII-X y betatromboglobulina; disminución de los niveles del antifactor Xa y antitrombina III; disminución de actividad de antitrombina III; aumento en los niveles de fibrinógeno y en la actividad fibrinogénica; aumento del antígeno y de la actividad del plasminógeno.

Aumento de los niveles de globulina transportadora de tiroxina (TBG, por sus siglas en inglés) que causó un nivel elevado de hormonas tiroideas totales en la circulación según se determinó por análisis de yodo enlazado a proteínas, niveles de T₄ (por columna o radioinmunoensayo) o niveles de T₃ (por radioinmunoensayo). La captación de la T₃ por la resina disminuye, lo que refleja la elevación de la TBG. Las concentraciones de T₄ y T₃ libres se mantienen intactas. Las mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal tiroideo podrían requerir dosis mayores de la hormona tiroidea.

Otras proteínas transportadoras podrían mostrar elevaciones en el suero, tales como la globulina transportadora de corticoesteroides (CBG, por sus siglas en inglés) y la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés), lo cual puede ocasionar un aumento en la cantidad total de corticoesteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Es posible que disminuyan las concentraciones de hormonas libres como la testosterona y el estradiol. Podrían aumentar los niveles de otras proteínas plasmáticas (angiotensinógeno/sustrato de renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

Aumento en la concentración plasmática de las lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés) y de la subfracción de colesterol HDL₂, disminución de las concentraciones de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés), aumento de los niveles de triglicéridos.

Alteración de la tolerancia a la glucosa.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en otras partes de este folleto:

- Trastornos Cardiovasculares [*véase la Casilla de Advertencia, Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Neoplasias Malignas [*véase la Casilla de Advertencia, Advertencias y Precauciones (5.3)*]

6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, los índices de reacciones adversas observados en el estudio clínico de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices de los estudios clínicos de otros fármacos, y puede que no reflejen los índices observados en la práctica.

En un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo de PREMARIN Crema Vaginal (PCV) que duró 12 semanas, un total de 423 mujeres posmenopáusicas recibieron al menos 1 dosis del medicamento del estudio y fueron incluidas en todos los análisis de seguridad: 143 mujeres en el grupo de tratamiento con PCV-21/7 (0.5 g de PCV diarios durante 21 días, luego 7 días sin medicamento) y 72 mujeres en el grupo de tratamiento con placebo; 140 mujeres en el grupo de tratamiento con PCV-2x/sem. (0.5 g de PCV dos veces a la semana) y 68 mujeres en el grupo de tratamiento con placebo. Posteriormente, se realizó una extensión con etiqueta descubierta de 40 semanas, en la que un total de 394 mujeres recibieron tratamiento con PCV, incluidas las que habían sido asignadas aleatoriamente a recibir placebo al inicio del estudio. En la Tabla 1, a continuación, se muestran las reacciones adversas más comunes (≥ 1 por ciento) que se observaron en la fase doble ciega de este estudio [*véase Estudios Clínicos (14.1)*].

Tabla 1: Número (%) de Pacientes que Informaron Reacciones Adversas Durante el Tratamiento con Frecuencia de ≥ 1 Por ciento Solamente				
Sistema Corporal^a /Reacción Adversa	Tratamiento			
	PCV 21/7 N=143	Placebo 21/7 N=72	PCV 2x/ semana N=140	Placebo 2x/semana N=68
Número (%) de pacientes con reacción adversa				
Cuerpo en su totalidad				
Dolor Abdominal	1 (0.7)	1 (1.4)	0	1 (1.5)
Dolor de Cabeza	5 (3.5)	1 (1.4)	3 (2.1)	1 (1.5)
Candidiasis	2 (1.4)	1 (1.4)	1 (0.7)	0
Dolor	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0
Dolor Pélvico	4 (2.8)	2 (2.8)	4 (2.9)	0
Sistema Cardiovascular				
Migraña	0	0	0	1 (1.5)
Vasodilatación	3 (2.1)	2 (2.8)	2 (1.4)	0
Sistema Musculoesquelético				
Calambre Muscular	2 (1.4)	0	0	0
Sistema Nervioso				
Mareos	1 (0.7)	0	0	1 (1.5)
Piel y Apéndices				
Acné	0	0	2 (1.4)	0
Eritema	0	1 (1.4)	0	0
Prurito	2 (1.4)	1 (1.4)	1 (0.7)	0
Aparato Genitourinario				
Agrandamiento de Mamas	1 (0.7)	1 (1.4)	0	0
Dolor en las Mamas	7 (4.9)	0	3 (2.1)	0
Disuria	2 (1.4)	0	0	0
Leucorrea	3 (2.1)	1 (1.4)	4 (2.9)	5 (7.4)
Metrorragia	0	0	0	2 (2.9)
Frecuencia Urinaria	0	1 (1.4)	0	0
Infección del Tracto Urinario	0	1 (1.4)	0	0
Urgencia Urinaria	1 (0.7)	1 (1.4)	0	0
Hemorragia Vaginal	2 (1.4)	0	1 (0.7)	1 (1.5)
Candidiasis Vaginal	2 (1.4)	0	0	0
Vaginitis	2 (1.4)	1 (1.4)	3 (2.1)	3 (4.4)
Trastorno Vulvovaginal	4 (2.8)	0	3 (2.1)	2 (2.9)
^a Los totales de los sistemas corporales no necesariamente son la suma de los eventos adversos individuales, pues una paciente podría informar dos o más reacciones adversas distintas en el mismo sistema corporal.				

6.2 Experiencia poscomercialización

Se han informado las reacciones adversas siguientes con PREMARIN Crema Vaginal. Como estas reacciones las informa voluntariamente una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Aparato Genitourinario

Sangrado o manchado uterino anormal, dismenorrea o dolor pélvico, aumento del tamaño de leiomiomas uterinos, vaginitis (incluida la candidiasis vaginal), cambio en la secreción cervical, síndrome tipo cistitis, molestias vulvovaginales en el lugar de aplicación (como ardor, irritación y prurito genital), hiperplasia de endometrio, cáncer de endometrio, pubertad precoz, leucorrea.

Mamas

Sensibilidad de las mamas, aumento de tamaño, dolor, secreción, cambios mamarios fibroquísticos, cáncer de mama, ginecomastia en varones.

Sistema Cardiovascular

Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, derrame cerebral, tensión arterial elevada.

Sistema Gastrointestinal

Náuseas, vómitos, cólicos, flatulencia, mayor incidencia de trastornos de la vesícula biliar.

Piel

Cloasma que puede persistir después de la suspensión del fármaco, pérdida de cabello, hirsutismo, sarpullido

Ojos

Trombosis vascular retiniana, intolerancia a lentes de contacto.

Sistema Nervioso Central

Dolor de cabeza, migraña, mareos, depresión mental, nerviosismo, alteraciones del ánimo, irritabilidad, demencia.

Misceláneos

Aumento o disminución de peso, intolerancia a la glucosa, edema, artralgias, calambres en las piernas, cambios en la libido, urticaria, exacerbación del asma, triglicéridos elevados, hipersensibilidad.

Se han informado otras reacciones adversas posteriores a la comercialización en pacientes que reciben otras formas de terapia hormonal.

7 INTERACCIONES DE FÁRMACOS

No se han llevado a cabo estudios de interacciones farmacológicas con PREMARIN Crema Vaginal.

7.1 Interacciones Metabólicas

En estudios *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, tanto inductores como inhibidores del CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los fármacos estrogénicos. Los inductores del CYP3A4, tales como las preparaciones con la hierba de San Juan (St. John's Wort [*Hypericum perforatum*]), el fenobarbital, la carbamacepina y la rifampina, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de estrógenos y causar posiblemente una disminución de sus efectos terapéuticos así como alteraciones del patrón de sangrado uterino. Los inhibidores del CYP3A4, como la eritromicina, la claritromicina, el cetoconazol, el itraconazol, el ritonavir y el jugo/zumo de toronja, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógenos y ocasionar efectos secundarios.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

No debe usarse PREMARIN Crema Vaginal durante el embarazo [véase *Contraindicaciones* (4)]. El riesgo de aumento de los defectos congénitos en niños nacidos de mujeres que han tomado anticonceptivos orales con estrógenos y progestinas inadvertidamente durante las primeras etapas de la gestación parece ser mínimo o nulo.

8.3 Madres Lactantes

No debe usarse PREMARIN Crema Vaginal durante la lactancia. Se ha demostrado que la administración de estrógenos a mujeres lactantes disminuye la cantidad y la calidad de la leche materna. Se han identificado cantidades detectables de estrógenos en la leche de madres que reciben estrogenoterapia. Debe procederse con cautela al administrar PREMARIN Crema Vaginal a mujeres lactantes.

8.4 Uso Pediátrico

No se han llevado a cabo estudios clínicos de PREMARIN Crema Vaginal en la población pediátrica, por lo que su uso en niñas está contraindicado.

8.5 Uso Geriátrico

No ha habido una cantidad suficiente de mujeres de edad avanzada participantes en estudios clínicos de PREMARIN Crema Vaginal como para determinar si las mayores de 65 años muestran una respuesta a PREMARIN Crema Vaginal diferente a la observada en mujeres más jóvenes.

Estudios de Women's Health Initiative

En el subestudio sobre estrógenos solos de WHI (0.625 mg de estrógenos conjugados a diario versus un placebo), hubo un aumento del riesgo relativo de derrame cerebral en mujeres mayores de 65 años [véase *Advertencias y Precauciones* (5.2) y *Estudios Clínicos* (14.2)].

Estudio Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)

En el estudio *WHIMS* de mujeres posmenopáusicas entre 65 y 79 años de edad, hubo un riesgo mayor de probable demencia en las mujeres que recibían estrógenos solos o estrógeno con progestina que en las que recibían placebo [véase *Advertencias y Precauciones* (5.4) y *Estudios Clínicos* (14.3)].

Puesto que ambos estudios auxiliares se realizaron con mujeres entre 65 y 79 años de edad, se desconoce si estos resultados se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes⁸ [véase *Advertencias y Precauciones* (5.4) y *Estudios Clínicos* (14.3)].

8.6 Disfunción Renal

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal en la farmacocinética de PREMARIN Crema Vaginal.

8.7 Disfunción Hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de PREMARIN Crema Vaginal.

10 SOBREDOSIS

La sobredosis de estrógenos puede causar náuseas, vómitos, sensibilidad de las mamas, dolor abdominal, somnolencia y fatiga, y sangrado de abstinencia en las mujeres. El tratamiento de la sobredosis consiste en la suspensión del tratamiento con PREMARIN y la instauración de medidas adecuadas para tratar los síntomas.

11 DESCRIPCIÓN

Cada gramo de PREMARIN (estrógenos conjugados) Crema Vaginal contiene 0.625 mg de estrógenos conjugados, USP, en una base no licuable compuesta de cera de ésteres cetílicos, alcohol cetílico, cera blanca, monoestearato de glicerilo, monoestearato de glicol propilénico, estearato de metilo, alcohol bencílico, laurilsulfato sódico, glicerina y aceite mineral. PREMARIN Crema Vaginal se aplica intravaginalmente.

PREMARIN Crema Vaginal contiene una mezcla de estrógenos conjugados obtenidos exclusivamente de fuentes naturales, presentes en forma de sales sódicas de sulfatos estrogénicos hidrosolubles combinados para representar la composición promedio de material procedente de la orina de yeguas preñadas. Se trata de una mezcla de sulfato sódico de estrona y sulfato sódico de equilina, que contiene conjugados de sulfato sódico, 17 α -dihidroequilina, 17 α -estradiol y 17 β -dihidroequilina como componentes concomitantes.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

Los estrógenos endógenos son responsables, en gran medida, del desarrollo y mantenimiento del aparato reproductor femenino y de las características sexuales secundarias. Si bien los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas, el estradiol es el principal estrógeno humano intracelular y es considerablemente más potente que sus metabolitos (la estrona y el estriol) a nivel de los receptores.

En mujeres adultas que tienen ciclos menstruales normales, la principal fuente de estrógeno es el folículo ovárico, que segrega de 70 a 500 mcg de estradiol diariamente según la fase del ciclo menstrual. Después de la menopausia, la mayor parte del estrógeno endógeno se produce mediante la conversión de la androstenediona (la cual es segregada por la corteza suprarrenal) a estrona en los tejidos periféricos. Por lo tanto, la estrona y su forma conjugada con sulfato (sulfato de estrona) son los estrógenos circulantes más abundantes en las mujeres posmenopáusicas.

Los estrógenos actúan uniéndose a los receptores nucleares en tejidos que tienen respuesta estrogénica. Hasta la fecha, se han identificado dos receptores estrogénicos cuya proporción varía según el tipo de tejido.

Los estrógenos circulantes modulan la secreción hipofisaria de las gonadotropinas, es decir, la hormona luteinizante y la hormona foliculoestimulante, por medio de un mecanismo de retroalimentación negativa. La acción de los estrógenos reduce los niveles elevados de estas gonadotropinas observados en las mujeres posmenopáusicas.

12.2 Farmacodinámica

En la actualidad, no se conoce ningún dato farmacodinámico sobre PREMARIN Crema Vaginal.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Los estrógenos conjugados son hidrosolubles y se absorben bien a través de la piel, las membranas mucosas y el aparato gastrointestinal. La administración de estrógenos por vía vaginal obvia el metabolismo de primer paso.

Se realizó un estudio de biodisponibilidad en 24 mujeres posmenopáusicas con vaginitis atrófica. En la Tabla 2, se indican los promedios con desviación estándar (DE) de los parámetros farmacocinéticos de la estrona no conjugada, el estradiol no conjugado, la estrona total, el estradiol total y la equilina total tras 7 dosis de PREMARIN Crema Vaginal de 0.5 g administradas una vez al día.

Tabla 2: Promedio \pm DE los Parámetros Farmacocinéticos de PREMARIN Tras la Administración Diaria (7 días) de 0.5 g PREMARIN Crema Vaginal a 24 Mujeres Posmenopáusicas

Perfiles farmacocinéticos de estrógenos no conjugados PREMARIN Crema Vaginal 0.5 g			
Parámetros FC Promedio Aritmético \pm DE	C_{máx} (pg/mL)	T_{máx} (hr)	ABC_{FF} (pg.hr/
Estrona	42.0 \pm 13.9	7.4 \pm 6.2	826 \pm 295
Estrona ajustada respecto al valor de línea de base	21.9 \pm 13.1	7.4 \pm 6.2	365 \pm 255
Estradiol	12.8 \pm 16.6	8.5 \pm 6.2	231 \pm 285
Estradiol ajustado respecto al valor de línea de base	9.14 \pm 14.7	8.5 \pm 6.2	161 \pm 252
Perfiles farmacocinéticos de estrógenos conjugados PREMARIN Crema Vaginal 0.5g			
Parámetros FC Promedio Aritmético \pm DE	C_{máx} (ng/mL)	T_{máx} (hr)	ABC_{EE} (ng.hr/
Estrona total	0.60 \pm 0.32	6.0 \pm 4.0	9.75 \pm 4.99
Estrona total ajustada respecto al valor de línea de base	0.40 \pm 0.28	6.0 \pm 4.0	5.79 \pm 3.7
Estradiol total	0.04 \pm 0.04	7.7 \pm 5.9	0.70 \pm 0.42
Estradiol total ajustado respecto al valor de línea de base	0.04 \pm 0.04	7.7 \pm 6.0	0.49 \pm 0.38
Equilina total	0.12 \pm 0.15	6.1 \pm 4.7	3.09 \pm 1.37

Distribución

La distribución de los estrógenos exógenos es parecida a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente en el cuerpo y, por lo general, se encuentran en concentraciones más altas en los órganos afectados por las hormonas sexuales. Los estrógenos circulan en el torrente sanguíneo primordialmente enlazados a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés) y a la albúmina.

Metabolismo

Los estrógenos exógenos se metabolizan de la misma forma que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas que tienen lugar, principalmente, en el hígado. El estradiol se convierte reversiblemente en estrona y ambos pueden convertirse en estriol, que es un metabolito principal de la orina. Además, los estrógenos sufren recirculación enterohepática a través de la conjugación de sulfato y glucurónido en el hígado, la secreción biliar de los conjugados hacia el intestino y la hidrólisis intestinal seguida de la reabsorción. En mujeres posmenopáusicas, una parte importante de los estrógenos circulantes existe en forma de conjugados de sulfato, especialmente el sulfato de estrona, que sirve como una reserva circulante para la formación de estrógenos más activos en la circulación.

Excreción

El estradiol, la estrona y el estriol se eliminan por vía urinaria junto con los conjugados de glucurónido y sulfato.

Uso en Poblaciones Específicas

No se realizaron estudios farmacocinéticos en poblaciones específicas, incluidos pacientes con disfunción renal o hepática.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

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

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Efectos en la Atrofia Vulvovaginal

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo de PREMARIN Crema Vaginal (PCV) que duró 12 semanas para comparar la seguridad y eficacia de dos regímenes de PREMARIN Crema Vaginal: 0.5 g (0.3 mg de EC) administrados dos veces a la semana y 0.5 g (0.3 mg de EC) administrados consecutivamente durante 21 días seguidos de 7 días sin medicamento, en comparación con regímenes de placebo, en el tratamiento de síntomas de moderados a severos de atrofia vulvovaginal causada por la menopausia. A la fase inicial de 12 semanas, doble ciega y controlada con placebo le siguió una fase de etiqueta descubierta en la que se evaluó la seguridad endometrial hasta la semana 52. En el estudio se aleatorizó a 423 mujeres posmenopáusicas entre 44 y 77 años de edad (promedio: 57.8 años) en buen estado general de salud, quienes al inicio del estudio tenían < 5 por ciento de células superficiales en un frotis vaginal, un pH vaginal > 5.0, y que habían identificado como síntoma más molesto la atrofia vulvovaginal de moderada a severa. La mayoría de las mujeres (92.2 por ciento) era de raza blanca (n=390); el 7.8 por ciento era de otras razas (n=33). Se evaluó a todas las sujetos respecto a la mejora en el cambio promedio desde el inicio del estudio hasta la semana 12; para esto se cuantificaron las siguientes variables de eficacia coprimaria: el síntoma de atrofia vulvovaginal más molesto (definido como el síntoma de moderado a severo que la mujer había identificado como el más molesto para ella al inicio del estudio). El porcentaje de células superficiales de la vagina y el porcentaje de células parabasales de la vagina, y el pH vaginal.

En la fase doble ciega de 12 semanas, se observó una variación promedio estadísticamente significativa entre el valor de línea de base y la semana 12 para el síntoma de dispareunia en los dos tratamientos con PREMARIN Crema Vaginal (0.5 g diariamente durante 21 días seguido de 7 días sin medicamento y 0.5 g dos veces a la semana) en comparación con el placebo; véase la Tabla 3. Además, los dos tratamientos con PREMARIN Crema Vaginal, en comparación con el placebo, demostraron un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de células superficiales durante la semana 12 (28 por ciento con el régimen 21/7 y 26 por ciento con el régimen dos veces a la semana, en comparación con 3 por ciento y 1 por ciento, respectivamente, con el placebo), una disminución estadísticamente significativa de las células parabasales (-61 por ciento con el régimen 21/7 y -58 por ciento con el régimen dos veces a la semana en comparación con -21 por ciento y -7 por ciento, respectivamente, con el placebo), y una reducción promedio estadísticamente significativa entre el pH vaginal de línea de base y el valor durante la semana 12 (-1.62 con el régimen 21/7 y -1.57 con el régimen dos veces a la semana en comparación con -0.36 y -0.26, respectivamente, con el placebo).

Durante la semana 52, se evaluó la seguridad endometrial realizando una biopsia de endometrio a todas las participantes asignadas aleatoriamente. No hubo ningún informe de hiperplasia o de carcinoma de endometrio en ninguna de las 155 participantes (83 en el régimen 21/7, 72 en el régimen dos veces a la semana) que completaron el período de 52 semanas y el seguimiento, y que tenían biopsias de endometrio evaluables.

Tabla 3: Cambio Promedio en la Severidad de la Dispareunia en Comparación con la Puntuación de Síntomas Más Molestos de Dispareunia en la Población con Intención de Tratar Modificada que Recibió Placebo, Última Observación Disponible

Dispareunia	PCV 0.5 g 21/7 ^a	Placebo 0.5 g 21/7 ^a	PCV 0.5 g 2x/sem. ^b	Placebo 0.5 g 2x/sem. ^b
Valor de Línea de Base	n Promedio (DE) 50 2.26 (0.99)	n Promedio (DE) 18 2.32 (0.88)	n Promedio (DE) 52 2.43 (0.76)	n Promedio (DE) 22 2.28 (1.04)
Semana 12	50 0.77 (1.05)	18 1.93 (1.03)	52 0.88 (0.96)	21 1.63 (1.16)
Cambio entre el Inicio del Estudio y la Semana 12	50 -1.48 (1.17)	18 -0.40 (1.01)	52 -1.55 (0.92)	21 -0.62 (1.23)
Valor de P versus el Placebo	<0.001 ^c	--	<0.001 ^d	--

^a PCV 21/7 = aplicar PCV durante 21 días y luego 7 días sin medicamento
^b PCV 2x/sem. = aplicar PCV dos veces a la semana
^c Comparación de PCV 21/7 con placebo 21/7
^d Comparación de PCV 2x/sem. con placebo 2x/sem

14.2 Estudios de Women's Health Initiative

El WHI inscribió a cerca de 27,000 mujeres posmenopáusicas predominantemente saludables en dos subestudios para evaluar los riesgos y beneficios de usar diariamente EC (0.625 mg) solos o en combinación con AMP (2.5 mg), por vía oral, para la prevención de ciertas enfermedades crónicas en comparación con un placebo. El objetivo final primario fue la incidencia de cardiopatía coronaria (definida como infarto de miocardio [IM] no mortal, IM silente y muerte por cardiopatía coronaria), y el principal resultado adverso fue cáncer de mama invasivo. Un "índice global" incluía la primera ocurrencia de cardiopatía coronaria, cáncer de mama invasivo, derrame cerebral, embolia pulmonar, cáncer de endometrio (solo en el subestudio con EC y AMP), cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte por otras causas. En estos subestudios, no se evaluaron los efectos de los EC solos ni de los EC con AMP en los síntomas de la menopausia.

Subestudio de Estrógenos Solos de WHI

El subestudio sobre estrógenos solos del estudio WHI se suspendió prematuramente al observarse un aumento en el riesgo de derrame cerebral y se determinó que no se obtendría más información sobre los riesgos y beneficios de los estrógenos solos respecto a los objetivos finales primarios predeterminados.

En la Tabla 4, se presentan los resultados del subestudio sobre estrógenos solos, que contó con la participación de 10,739 mujeres (promedio de edad: 63 años; intervalo: 50 a 79; 75.3 por ciento de raza blanca, 15.1 por ciento de raza negra, 6.1 por ciento de origen hispano, 3.6 por ciento de otras razas) después de un seguimiento promedio de 7.1 años.

Tabla 4: Riesgos Relativos y Absolutos Observados en el Subestudio Sobre Estrógenos Solos del WHI^a			
Evento	Riesgo relativo de EC versus placebo (IC ^b)	EC n=5,310	Placebo (n=5,429)
		Riesgo absoluto por 10,000 mujeres-año	
Eventos coronarios ^c	0.95 (0.78-1.16)	54	57
<i>Infarto de miocardio no mortal^c</i>	<i>0.91 (0.73-1.14)</i>	<i>40</i>	<i>43</i>
<i>Muerte por cardiopatía coronaria^c</i>	<i>1.01 (0.71-1.43)</i>	<i>16</i>	<i>16</i>
Todos los derrames cerebrales ^c	1.33 (1.05-1.68)	45	33
<i>Derrame cerebral isquémico^c</i>	<i>1.55 (1.19-2.01)</i>	<i>38</i>	<i>25</i>
Trombosis venosa profunda ^{c,d}	1.47 (1.06-2.06)	23	15
Embolia pulmonar ^c	1.37 (0.90-2.07)	14	10
Cáncer de mama invasivo ^c	0.80 (0.62-1.04)	28	34
Cáncer colorrectal ^e	1.08 (0.75-1.55)	17	16
Fractura de cadera ^c	0.65 (0.45-0.94)	12	19
Fracturas vertebrales ^{c,d}	0.64 (0.44-0.93)	11	18
Fracturas de antebrazo/muñeca ^{c,d}	0.58 (0.47-0.72)	35	59
Total de fracturas ^{c,d}	0.71 (0.64-0.80)	144	197
Muerte por otras causas ^{e,f}	1.08 (0.88-1.32)	53	50
Mortalidad general ^{c,d}	1.04 (0.88-1.22)	79	75
Índice global ^g	1.02 (0.92-1.13)	206	201

^a Adaptado de numerosas publicaciones de *WHI*, que pueden consultarse en www.nhlbi.nih.gov/whi.

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

^c Los resultados se basan en datos adjudicados por una entidad central tras un seguimiento promedio de 7.1 años.

^d No incluidos en el “índice global”.

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

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

^g Se combinó un subconjunto de los eventos para formar un “índice global” definido como la primera ocurrencia de eventos coronarios, cáncer de mama invasivo, derrame cerebral, embolia pulmonar, cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte por otras causas.

En el caso de los resultados incluidos en el “índice global” de WHI que alcanzaron importancia

estadística, el riesgo excedente absoluto por 10,000 mujeres-año en el grupo tratado con EC solamente fue de 12 derrames cerebrales más, mientras que la reducción del riesgo absoluto por 10,000 mujeres-año fue de 7 fracturas de cadera menos⁹. El riesgo excedente absoluto de eventos incluidos en el “índice global” fue de 5 eventos no significativos por 10,000 mujeres-año. No se observó ninguna diferencia entre los grupos respecto a la mortalidad por todas las causas.

En los resultados finales del subestudio de estrógenos solos adjudicados por una entidad central tras un seguimiento promedio de 7.1 años, no se observó ninguna diferencia general respecto al placebo en cuanto a la incidencia de eventos coronarios primarios (IM no mortal, IM silente y muerte por cardiopatía coronaria) y cáncer de mama invasivo en mujeres que recibieron EC solamente.

Los resultados adjudicados por una entidad central para los derrames cerebrales ocurridos durante el subestudio sobre estrógenos solos, tras un seguimiento promedio de 7.1 años, no informaron ninguna diferencia significativa en la distribución de subtipos o en la severidad de los derrames cerebrales, incluso los mortales, en mujeres que recibieron EC solamente en comparación con el placebo. El estrógeno por sí solo aumentó el riesgo de derrame cerebral isquémico, y este riesgo excedente se mantuvo presente en todos los subgrupos de mujeres examinadas¹⁰.

El momento de inicio de la estrogénoterapia en relación con el inicio de la menopausia podría afectar el perfil general de riesgos-beneficios. El subestudio sobre estrógenos solos de WHI, estratificado por edad, mostró una tendencia no significativa hacia una reducción del riesgo de cardiopatía coronaria en las mujeres entre 50 y 59 años de edad [*cociente de riesgos, CR=0.63 (IC de 95 por ciento, 0.36-1.09)*] y *mortalidad general [CR= 0.71 (IC de 95 por ciento, 0.46-1.11)]*.

Subestudio Sobre estrógeno con Progestina de WHI

El subestudio sobre estrógeno con progestina de WHI se suspendió prematuramente. Según la norma predefinida de suspensión, tras un seguimiento promedio de 5.6 años de tratamiento, el riesgo elevado de cáncer de mama invasivo y eventos cardiovasculares superó los beneficios especificados en el “índice global”. El riesgo excedente absoluto de los eventos incluidos en el “índice global” fue de 19 por 10,000 mujeres-año.

En el caso de los resultados incluidos en el “índice global” del WHI que alcanzaron importancia estadística tras un seguimiento de 5.6 años, el riesgo excedente absoluto por 10,000 mujeres-año en el grupo tratado con EC y AMP fue de 7 eventos coronarios más, 8 derrames cerebrales más, 10 embolias pulmonares más y 8 casos más de cáncer de mama invasivo, mientras que las reducciones de riesgo absoluto por 10,000 mujeres-año fueron de 6 casos menos de cáncer colorrectal y 5 fracturas de cadera menos.

En la Tabla 5, se presentan los resultados del subestudio sobre CE con AMP, que incluyó a 16,608 mujeres (promedio de edad: 63 años; intervalo: 50 a 79; 83.9 por ciento de raza blanca, 6.8 por ciento de raza negra, 5.4 por ciento de origen hispano, 3.9 por ciento de otras razas). Estos resultados reflejan los datos adjudicados por una entidad central tras un seguimiento promedio de 5.6 años.

Tabla 5: Riesgos Relativos y Absolutos Observados en el Subestudio sobre Estrógeno con Progestina de WHI Tras un Promedio de 5.6 años^{a,b}

Evento	Riesgo relativo EC/AMP versus Placebo (ICn de 95% ^c)	EC/AMP n=8,506	Placebo n=8,102
		Riesgo absoluto por 10,000 Mujeres-Año	
Eventos coronarios	1.23 (0.99-1.53)	41	34
<i>IM no mortal</i>	<i>1.28 (1.00-1.63)</i>	<i>31</i>	<i>25</i>
<i>Muerte por cardiopatía coronaria</i>	<i>1.10 (0.70-1.75)</i>	<i>8</i>	<i>8</i>
Todos los derrames cerebrales	1.31 (1.03-1.68)	33	25
<i>Derrame cerebral isquémico</i>	<i>1.44 (1.09-1.90)</i>	<i>26</i>	<i>18</i>
Trombosis venosa profunda ^d	1.95 (1.43-2.67)	26	13
Embolia pulmonar	2.13 (1.45-3.11)	18	8
Cáncer de mama invasivo ^e	1.24 (1.01-1.54)	41	33
Cáncer colorrectal	0.61 (0.42-0.87)	10	16
Cáncer de endometrio ^d	0.81 (0.48-1.36)	6	7
Cáncer cervical ^d	1.44 (0.47-4.42)	2	1
Fractura de cadera	0.67 (0.47-0.96)	11	16
Fracturas vertebrales ^d	0.65 (0.46-0.92)	11	17
Fracturas de antebrazo/muñeca ^d	0.71 (0.59-0.85)	44	62
Total de fracturas ^d	0.76 (0.69-0.83)	152	199
Mortalidad general ^f	1.00 (0.83-1.19)	52	52
Índice global ^g	1.13 (1.02-1.25)	184	165

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

^b Los resultados se basan en datos adjudicados por una entidad central.

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

^d No incluidos en el “índice global”.

^e Incluye casos de cáncer de mama metastásico y no metastásico salvo casos de cáncer *in situ*.

^f Todas las muertes, excluidas las causadas por cáncer de mama o colorrectal, cardiopatía coronaria definitiva o probable, embolia pulmonar o enfermedad cerebrovascular.

^g Se combinó un subconjunto de los eventos para formar un “índice global” definido como la primera ocurrencia de eventos coronarios, cáncer de mama invasivo, derrame cerebral, embolia

El momento de inicio de la terapia con estrógeno y progestina en relación con el inicio de la menopausia podría afectar el perfil general de riesgos-beneficios. El subestudio sobre estrógeno con progestina de WHI, estratificado por edad, mostró una tendencia no significativa hacia una reducción del riesgo de cardiopatía coronaria en las mujeres entre 50 y 59 años de edad [$CR=0.69$ (IC de 95 por ciento, 0.44-1.07)].

14.3 Estudio Women's Health Initiative Memory Study

En el estudio auxiliar sobre estrógenos solos *Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)* de WHI se examinó a 2,947 mujeres posmenopáusicas sometidas a histerectomía y predominantemente saludables entre 65 y 79 años de edad o mayores (45 por ciento entre las edades de 65 y 69; 36 por ciento entre 70 y 74 años; 19 por ciento mayores de 75 años) para evaluar los efectos del uso diario de EC (0.625 mg) solos sobre la incidencia de probable demencia (resultado principal) en comparación con el placebo.

Al cabo de un seguimiento promedio de 5.2 años, el riesgo relativo de probable demencia de los EC solos en comparación con el placebo fue de 1.49 (IC de 95 por ciento, 0.83-2.66). El riesgo absoluto de probable demencia para los EC solos en comparación con el placebo fue de 37 versus 25 casos por 10,000 mujeres-año. En este estudio, la probable demencia incluyó la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia vascular (DVa) y los tipos mixtos (que presentan características de EA y DVa). La clasificación más común de probable demencia en el grupo de tratamiento y en el de placebo fue la enfermedad de Alzheimer. Como los estudios auxiliares se realizaron en mujeres entre 65 y 79 años de edad, se desconoce si estos resultados se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes [véase *Advertencias y Precauciones (5.4)* y *Uso en Poblaciones Específicas (8.5)*].

Cuando se combinaron los datos de las dos poblaciones tal como estaba previsto en el protocolo del *WHIMS*, se informó un riesgo relativo general de probable demencia de 1.76 (IC de 95 por ciento, 1.19-2.60). Las diferencias entre los grupos se hicieron evidentes durante el primer año de tratamiento. Se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes [véase *Advertencias y Precauciones (5.4)* y *Uso en Poblaciones Específicas (8.5)*].

15 REFERENCIAS

1. Rossouw JE, et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-1477.
2. Hsia J, et al. Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease. *Arch Int Med*. 2006;166:357-365.
3. Curb JD, et al. Venous Thrombosis and Conjugated Equine Estrogen in Women Without a Uterus. *Arch Int Med*. 2006;166:772-780.
4. Cushman M, et al. Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2004;292:1573-1580.
5. Stefanick ML, et al. Effects of Conjugated Equine Estrogens on Breast Cancer and Mammography Screening in Postmenopausal Women With Hysterectomy. *JAMA*. 2006;295:1647-1657.
6. Chlebowski RT, et al. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA*. 2003;289:3234-3253.
7. Anderson GL, et al. Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures. *JAMA*. 2003;290:1739-1748.
8. Shumaker SA, et al. Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. *JAMA*. 2004;291:2947-2958.
9. Jackson RD, et al. Effects of Conjugated Equine Estrogen on Risk of Fractures and BMD in Postmenopausal Women With Hysterectomy: Results From the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JBone Miner Res*. 2006;21:817-828.
10. Hendrix SL, et al. Effects of Conjugated Equine Estrogen on Stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006;113:2425-2434.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Presentación

PREMARIN Crema Vaginal (estrógenos conjugados) - Cada gramo contiene 0.625 mg de estrógenos conjugados, USP.

Envase combinado: Cada envase contiene un tubo de 1.06 oz (30 g) con aplicador(es) plástico(s) calibrados en incrementos de 0.5 g hasta un máximo de 2 g (NDC 0046-0872-21)

16.2 Almacenamiento y Manejo

Almacene entre 20° y 25°C (de 68° a 77°F); se permiten variaciones entre 15° y 30°C (de 59° a 86°F) [véase la Temperatura Ambiente Controlada Recomendada por la USP].

17 INFORMACIÓN SOBRE ORIENTACIÓN A PACIENTES

Véase la Rotulación para Pacientes Aprobada por la FDA (Información para Pacientes e Instrucciones de Uso).

17.1 Sangrado Vaginal

Indique a las mujeres posmenopáusicas la importancia de informar lo antes posible a su profesional de la salud si hay sangrado vaginal [*véase Advertencias y Precauciones (5.3)*].

17.2 Posibles Reacciones Adversas Graves de la Terapia con Estrógenos Solos

Informe a las mujeres posmenopáusicas sobre la posibilidad de reacciones adversas graves de la terapia con estrógenos solos, incluidos trastornos cardiovasculares, neoplasias malignas y probable demencia [*véase Advertencias y Precauciones (5.2, 5.3, 5.4)*].

17.3 Posibles Reacciones Adversas Menos Graves, pero Comunes, del Tratamiento con Estrógenos Solos

Informe a las mujeres posmenopáusicas sobre la posibilidad de reacciones adversas comunes, pero menos graves, de la terapia con estrógenos solos, como dolor de cabeza, dolor y sensibilidad en las mamas, náuseas y vómitos.

Distributed by
 **Wyeth Pharmaceuticals LLC**
A subsidiary of Pfizer Inc, Philadelphia, PA 19101

LAB-0498-7.0

Rotulación para Pacientes Aprobada por la FDA

PREMARIN®

(Estrógenos conjugados) Crema Vaginal

Lea esta INFORMACIÓN PARA PACIENTES antes de comenzar a usar PREMARIN Crema Vaginal y léala cada vez que repita su receta de PREMARIN Crema Vaginal porque podría contener nueva información. Esta información no reemplaza las conversaciones con su profesional de la salud acerca de sus síntomas menopáusicos o su tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre PREMARIN Crema Vaginal (una mezcla de estrógenos)?

- El uso de estrógenos solos puede aumentar su probabilidad de sufrir cáncer de útero (matriz)
Informe todo sangrado vaginal inusual de inmediato mientras use PREMARIN Crema Vaginal. El sangrado vaginal después de la menopausia puede ser una señal de cáncer de útero (matriz). Su profesional de la salud debe evaluar cualquier sangrado vaginal inusual para identificar la causa.
- No use estrógenos solos para prevenir enfermedad cardíaca, ataques cardíacos, derrames cerebrales o demencia (deterioro de la función cerebral)
- El uso de estrógenos solos puede aumentar su probabilidad de sufrir derrames cerebrales o coágulos sanguíneos
- El uso de estrógenos solos puede aumentar su probabilidad de sufrir demencia, según un estudio realizado con mujeres de 65 años o mayores
- No use estrógenos con progestinas para prevenir enfermedades del corazón, ataques cardíacos o demencia
- El uso de estrógenos y progestinas puede aumentar su probabilidad de sufrir ataques cardíacos, derrames cerebrales, cáncer de mama o coágulos de sangre
- El uso de estrógenos y progestinas puede aumentar su probabilidad de demencia, según los resultados de un estudio realizado con mujeres de 65 años o mayores
- Consulte regularmente con su profesional de la salud para saber si todavía necesita tratamiento con PREMARIN Crema Vaginal

¿Qué es PREMARIN Crema Vaginal?

PREMARIN Crema Vaginal es un medicamento que contiene una mezcla de hormonas de estrógeno.

¿Para qué se usa PREMARIN Crema Vaginal?

PREMARIN Crema Vaginal se usa después de la menopausia para:

- **Tratar los cambios que ocurren en la vagina y sus alrededores durante la menopausia**

Consulte regularmente con su profesional de la salud para saber si todavía necesita tratamiento con PREMARIN Crema Vaginal para controlar estos problemas.

- **Tratar el dolor durante las relaciones sexuales causado por los cambios vaginales de la menopausia**

¿Quién no debe usar PREMARIN Crema Vaginal?

No comience a usar PREMARIN Crema Vaginal si:

- **Tiene sangrado vaginal inusual**
- **Tiene ciertos tipos de cáncer o los ha tenido en el pasado**
Los estrógenos pueden aumentar la probabilidad de sufrir ciertos tipos de cáncer, incluido el de mama o de útero. Si usted tiene o ha tenido cáncer, consulte con su profesional de la salud para saber si le conviene usar PREMARIN Crema Vaginal.
- **Tuvo un derrame cerebral o un ataque cardíaco**
- **Actualmente tiene o ha tenido coágulos sanguíneos**
- **Actualmente tiene o ha tenido problemas hepáticos**
- **Le han diagnosticado un trastorno de sangrado**
- **Es alérgico a PREMARIN Crema Vaginal o a cualquiera de sus ingredientes**
Véase la lista de ingredientes de PREMARIN Crema Vaginal al final de este folleto.
- **Piensa que puede estar embarazada**

Informe a su profesional de la salud:

- **Si tiene sangrado vaginal inusual**
El sangrado vaginal después de la menopausia puede ser una señal de cáncer de útero (matriz). Su profesional de la salud debe evaluar cualquier sangrado vaginal inusual para identificar la causa.
- **Sobre todos sus problemas médicos**
Puede que sea necesario que su profesional de la salud le evalúe más minuciosamente si tiene ciertas afecciones como asma (sibilancias), epilepsia (convulsiones), diabetes, migraña, endometriosis, lupus o problemas cardíacos, hepáticos, renales, de la glándula tiroidea, o si tiene niveles altos de calcio en la sangre.

- **Sobre todos los medicamentos que usa**

Esto incluye los medicamentos con o sin receta, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Algunos medicamentos pueden afectar el funcionamiento de PREMARIN Crema Vaginal. PREMARIN Crema Vaginal también puede afectar el funcionamiento de sus otros medicamentos.

- **Si va a someterse a una cirugía o si deberá guardar reposo en cama**

Puede que tenga que suspender el uso de PREMARIN Crema Vaginal.

- **Si está lactando**

Las hormonas de estrógeno presentes en PREMARIN Crema Vaginal pueden pasar a la leche materna.

¿Cómo debo usar PREMARIN Crema Vaginal?

PREMARIN Crema Vaginal se inserta en la vagina usando un aplicador suministrado junto con la crema.

- Use la dosis recomendada por su profesional de la salud y déjele saber cómo le está funcionando esta dosis
- Los estrógenos deben usarse en la mínima dosis posible para su tratamiento solo durante el tiempo que sea necesario. Consulte regularmente con su profesional de la salud (por ejemplo, cada 3 a 6 meses) sobre la dosis que usa y para evaluar si todavía necesita tratamiento con PREMARIN Crema Vaginal
- Paso 1. Retire la tapa del tubo.
- Paso 2. Enrosque el extremo con boquilla del aplicador en el tubo (Figura A).

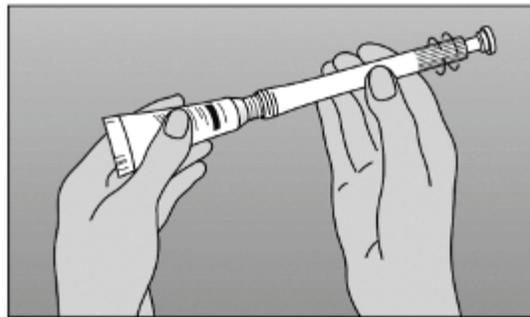


Figura A

- Paso 3. Apriete el tubo *suavemente* desde la parte *inferior* para forzar hacia el interior del aplicador una cantidad de crema equivalente a la dosis recetada. Guíese por las marcas del aplicador para medir la dosis correcta que le haya recetado su profesional de la salud (Figura B).

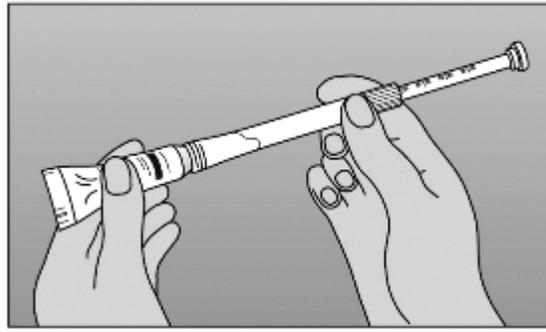


Figura B

Paso 4. Desenrosque el aplicador del tubo.

Paso 5. Acuéstese boca arriba con las rodillas dobladas. Para administrar el medicamento, insértese suavemente el aplicador hasta el fondo de la vagina y oprima el émbolo hacia abajo hasta llevarlo a su posición original (Figura C).

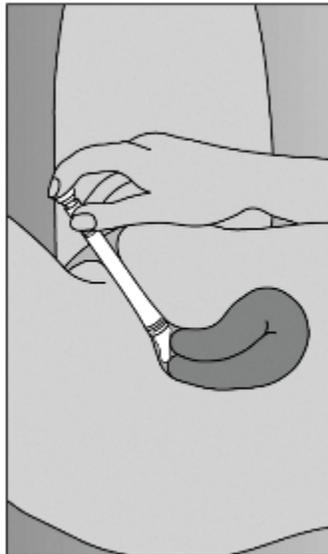


Figura C

Paso 6. PARA LIMPIAR: Tire del émbolo para retirarlo del aplicador. Lave las piezas con agua tibia y jabón suave (Figura D).

NO HERVIR NI USAR AGUA CALIENTE.



Figura D

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de PREMARIN Crema Vaginal?

PREMARIN Crema Vaginal se usa solo en la vagina y sus alrededores; sin embargo, deben tenerse en cuenta los riesgos asociados con los estrógenos orales.

Los efectos secundarios se agrupan según su gravedad y la frecuencia con la que ocurren durante su tratamiento.

Los efectos secundarios menos comunes, pero graves, incluyen:

- Ataque cardíaco
- Derrame cerebral
- Coágulos de sangre
- Demencia
- Cáncer de mama
- Cáncer del revestimiento del útero (matriz)
- Cáncer ovárico
- Tensión arterial alta
- Nivel elevado de azúcar en la sangre
- Trastornos de la vesícula biliar
- Problemas hepáticos
- Agrandamiento de tumores benignos en el útero (“fibromas”)
- Reacción alérgica severa

Llame a su profesional de la salud de inmediato si tiene cualquiera de estas señales de alerta o algún otro síntoma inusual que le preocupe:

- Nuevos nódulos mamarios
- Sangrado vaginal inusual

- Cambios en la visión o el habla
- Dolores de cabeza severos y repentinos de nuevo inicio
- Dolor severo en el pecho o las piernas con o sin falta de aliento, debilidad y fatiga
- Hinchazón de los labios, la lengua o la cara

Los efectos secundarios comunes, pero menos graves, incluyen:

- Dolor de cabeza
- Dolor en las mamas
- Sangrado vaginal irregular o manchas
- Cólicos estomacales o abdominales, flatulencia
- Náuseas y vómitos
- Pérdida de cabello
- Retención de líquidos
- Infección por hongo vaginal
- Reacciones resultantes de la aplicación de PREMARIN Crema Vaginal, como ardor, irritación y picazón vaginal

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de PREMARIN Crema Vaginal. Para obtener más información sobre los efectos secundarios, pida orientación a su profesional de la salud o a su farmacéutico. Puede informar los efectos secundarios llamando a Pfizer Inc. al 1-800-438-1985 o a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Qué puedo hacer para reducir mis probabilidades de experimentar un efecto secundario grave con PREMARIN Crema Vaginal?

- Consulte con su profesional de la salud regularmente para saber si debe continuar usando PREMARIN Crema Vaginal
- Si tiene útero, hable con su profesional de la salud para saber si añadir una progestina es adecuado para usted
- Por lo general, se recomienda a las mujeres con útero añadir una progestina para reducir la probabilidad de sufrir cáncer de útero. Acuda a su profesional de la salud de inmediato si tiene sangrado vaginal mientras usa PREMARIN Crema Vaginal.
- Hágase un examen pélvico, un examen de las mamas y un mamograma (radiografía de las mamas) todos los años, a menos que su profesional de la salud le indique otra cosa
- Si alguno de sus familiares ha tenido cáncer de mama o si alguna vez usted ha tenido nódulos mamarios o un mamograma anormal, es posible que tenga que hacerse exámenes de las mamas más a menudo.

- Si tiene hipertensión, niveles altos de colesterol (grasa en la sangre), diabetes o sobrepeso, o si consume tabaco, su riesgo de tener enfermedades del corazón podría aumentar

Pídale a su profesional de la salud recomendaciones para reducir su probabilidad de sufrir enfermedades del corazón.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de PREMARIN Crema Vaginal

A veces, se recetan medicamentos para tratar afecciones que no se mencionan en los folletos de información para pacientes. No use PREMARIN Crema Vaginal para tratar afecciones para las cuales no fue recetado. No comparta PREMARIN Crema Vaginal con otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted tiene, pues puede hacerles daño.

Mantenga PREMARIN Crema Vaginal fuera del alcance de los niños.

Los condones de látex o goma, diafragmas y capuchones cervicales podrían debilitarse y fallar cuando entran en contacto con PREMARIN Crema Vaginal.

Este folleto provee un resumen de la información más importante sobre PREMARIN Crema Vaginal. Si desea conocer más información, hable con su profesional de la salud o con el farmacéutico. Puede pedir la información sobre PREMARIN Crema Vaginal redactada para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de PREMARIN Crema Vaginal?

PREMARIN Crema Vaginal contiene una mezcla de estrógenos conjugados compuesta de sulfato sódico de estrona y sulfato sódico de equilina y otros componentes, incluidos conjugados de sulfato sódico: 17 α -dihidroequilina, 17 α -estradiol y 17 β -dihidroequilina. PREMARIN Crema Vaginal también contiene cera de ésteres cetílicos, alcohol cetílico, cera blanca, monoestearato de glicerilo, monoestearato de glicol propilénico, estearato de metilo, alcohol bencílico, laurilsulfato de sodio, glicerina y aceite mineral.

PREMARIN Crema Vaginal (estrógenos conjugados) - Cada gramo contiene 0.625 mg de estrógenos conjugados, USP.

Envase combinado: Cada envase contiene un tubo de 1.06 oz (30 g) con aplicador(es) plástico(s) calibrados en incrementos de 0.5 g hasta un máximo de 2 g (NDC 0046-0872-21).

Almacene entre 20° y 25°C (de 68° a 77°F); se permiten variaciones entre 15° y 30°C (de 59° a 86°F) [véase la Temperatura Ambiente Controlada Recomendada por la USP].

Es posible que la rotulación de este producto se haya actualizado. Para ver la información sobre prescripción completa, visite www.pfizer.com.



LAB-0519-6.0
Rev 09/2018
PP-PVC-USA-0563