

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOTELLE® CICLICO GRAGEAS 1 mg
(17-β- Estradiol/Trimegestona)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOTELLE® CICLICO 1 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gragea de color rosado pálido (14 grageas) contiene 1.03 mg de 17-β-estradiol hemihidrato correspondiente a 1 mg de 17-β-estradiol.

Cada gragea de color rosado (14 grageas) contiene 1.03 mg de 17-β-estradiol hemihidrato correspondiente a 1 mg de 17-β-estradiol y 0.25 mg de trimegestona

3. FORMA FARMACÉUTICA

Grageas rosado pálido de 17-β-estradiol marcadas "1.0".-

Grageas rosado de 17-β-estradiol /trimegestona marcadas "1/0.25".

4. INDICACIONES

TOTELLE® CICLICO 1 mg es una terapia hormonal (TRH) para los síntomas de la deficiencia estrogénica en mujeres postmenopáusicas con útero intacto.

Observaciones

La experiencia de tratamiento en mujeres sobre 65 años es limitada.

Prevención de la osteoporosis^{1,2}

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

Nota:

No debe iniciarse o continuarse la terapia hormonal para prevenir enfermedades cardiovasculares o demencia (ver sección 7.2 Riesgo Cardiovascular y sección 7.4 Demencia).

Los beneficios y riesgos de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) deben ser siempre cuidadosamente evaluados teniendo en cuenta la aparición de riesgos con la continuación del tratamiento (ver sección 7. ADVERTENCIAS ESPECIALES). Los estrógenos con o sin progestágenos deben prescribirse en la dosis efectiva mínima y por la menor duración posible de acuerdo con los objetivos terapéuticos y riesgos para cada paciente.

En ausencia de datos comparables, se supondrá que los riesgos de la hormonoterapia serán similares para todos los estrógenos y combinaciones de estrógenos/progestágenos.

5. POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

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

El tratamiento consiste en un ciclo de administración de 28 días que se inicia con una gragea diaria de 17- β -estradiol durante 2 semanas, entre los días 1 y 14 del ciclo, y luego una gragea combinada de 17- β -estradiol /trimegestona diaria durante 2 semanas, entre los días 15 y 28 del ciclo.

Las grageas deben ser tomadas sólo con agua. Pueden ser tomadas durante o entre las comidas.

En mujeres que no están tomando TRH, o en mujeres que están cambiando desde un producto de TRH continua combinada, el tratamiento podrá iniciarse cualquier día que resulte conveniente. En mujeres que están cambiando desde un esquema de TRH CICLICO, el tratamiento deberá iniciarse al día siguiente a la terminación del esquema anterior.

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

Posología en mujeres con insuficiencia renal: No hay requerimientos de dosificación especiales en caso de una insuficiencia renal leve a moderada. No se ha estudiado extensamente a sujetos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min /1.73 m²); por lo tanto, deberá tenerse cautela con esta población.

Posología en mujeres con insuficiencia hepática: El tratamiento está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas agudas o crónicas (ver sección 6. CONTRAINDICACIONES).

Omisión de la toma de grageas: Ante el olvido de la administración de una gragea, ésta deberá tomarse dentro de las 12 horas del horario habitual; de lo contrario, deberá descartarse y tomarse la próxima gragea al día siguiente. En caso de omitirse una o varias grageas, el riesgo de goteo o sangrado irregular aumenta. En caso de haberse tomado accidentalmente una gragea de más, deberá igualmente tomarse la gragea diaria del día siguiente.

6. CONTRAINDICACIONES

- Embarazo conocido o sospechado (ver Sección 9, EMBARAZO Y LACTANCIA).
- Sangrado uterino anormal no diagnosticado.
- Cáncer de mama conocido, sospechado o pasado.
- Neoplasia dependiente del estrógeno conocida o sospechada (p. ej.: cáncer endometrial, hiperplasia endometrial).
- Enfermedad tromboembólica arterial confirmada activa o sus antecedentes (p. ej.: apoplejía, infarto de miocardio) o tromboembolismo venoso (como trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica.
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej.: proteína C, proteína S o deficiencia de antitrombina).^{3,4,5,6}
- Hipersensibilidad a algún componente de este medicamento.

7. ADVERTENCIAS ESPECIALES

7.1 General

Terapia combinada de estrógenos y progestina: Existen riesgos adicionales o incrementados que pueden asociarse con el uso de la terapia combinada de estrógeno más progestina en comparación con el uso de regímenes de estrógenos solos. Estos incluyen un mayor riesgo de infarto de miocardio, embolismo pulmonar, cáncer de mama invasivo y cáncer de ovario.^{7, 8, 9,10}

7.2 Riesgo cardiovascular

Se ha informado que la HT aumenta el riesgo de padecer infarto de miocardio (MI) como también apoplejía, trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP).

Se ha informado que la terapia con estrógenos (ET) aumenta el riesgo de padecer apoplejía¹¹ y trombosis venosa profunda (TVP).¹²

Las pacientes que tienen factores de riesgo de trastornos trombóticos deben mantenerse bajo una observación cuidadosa.

Las pacientes que tienen riesgo de desarrollar migrañas con aura pueden estar en riesgo de apoplejías isquémicas y deben mantenerse bajo una observación cuidadosa.¹³

Apoplejía

En el subestudio de estrógeno más progestina de la Iniciativa de salud de la mujer (WHI), se informó un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de apoplejía en todas las mujeres que recibían diariamente estrógenos conjugados (EC) (0,625 mg) más medroxiprogesterona acetato (MPA) (2,5 mg) en comparación con las mujeres que recibían el placebo (33 frente a 25 de cada 10.000 mujeres-año). El aumento en el riesgo se demostró después del primer año y persistió.^{14, 15}

En el subestudio de estrógeno solo de la WHI, se informó un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de apoplejía en las mujeres de 50 a 79 años de edad que recibían diariamente EC (0,625 mg) en comparación con las mujeres que recibían el placebo (45 frente a 33 por cada 10.000 mujeres-años). El aumento en el riesgo se demostró en el primer año y persistió.¹⁶

Los análisis de subgrupo de las mujeres de 50 a 59 años de edad no sugieren un mayor riesgo de apoplejía para aquellas mujeres que recibían EC (0,625 mg) frente a aquellas que reciben el placebo (18 frente a 21 por cada 10.000 mujeres-años).¹⁷

En el caso de que ocurriera o se sospechara una apoplejía, los estrógenos deben interrumpirse de inmediato (ver Sección 17, FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA).¹⁸

Enfermedad de las arterias coronarias

En el subestudio de estrógeno más progestina de la WHI, hubo un aumento estadísticamente no significativo en el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias (EAC) (eventos definidos como IM no fatal, IM silencioso o muerte, debido a la EAC) en las mujeres que recibían la combinación de estrógenos/progestina en comparación con las mujeres que recibían el placebo (41 frente a 34 por cada 10.000 personas-años). Se demostró un aumento en el riesgo relativo en el año uno, y se informó una tendencia hacia la reducción del riesgo relativo en los años 2 a 5.¹⁹

En el subestudio de estrógenos solos de la WHI no se informó un efecto general sobre los eventos de EAC en las mujeres que recibían estrógenos solos en comparación con el placebo.²⁰

En las mujeres posmenopáusicas con enfermedad cardíaca documentada (n=2.763, edad promedio 66,7 años) un estudio clínico controlado de prevención secundaria del tratamiento de la enfermedad cardiovascular (Estudio del corazón y reemplazo de estrógenos y progestina; HERS) con estrógenos equinos conjugados orales más acetato de medroxiprogesterona no demostró beneficios cardiovasculares. Durante un seguimiento promedio de 4,1 años, el tratamiento con estrógenos equinos conjugados orales más acetato de medroxiprogesterona no redujo la tasa general de eventos de EAC en las mujeres posmenopáusicas con enfermedad de las arterias coronarias establecida. Hubo más eventos de EAC en el grupo tratado con hormonas que en el grupo que recibió el placebo en el primer año, pero no durante los años subsiguientes.

A partir del estudio HERS original, 2.321 mujeres aceptaron participar en una extensión de etiqueta abierta de HERS, HERS II. El seguimiento promedio en HERS II fue de 2,7 años adicionales, para un total de 6,8 años en general. Los índices de eventos de EAC fueron comparables entre las mujeres en el grupo tratado con hormonas y en el grupo que recibió el placebo en el HERS, el HERS II y en general.²¹

Tromboembolismo venoso

En el subestudio de estrógenos más progestina de la WHI, (consulte la Sección 17, FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA) se informó una tasa estadísticamente significativa 2 veces más alta de tromboembolismo venoso (TEV) (trombosis venosa profunda [TVP] y EP) en las mujeres que recibían la combinación de estrógenos/progestina, en comparación con las mujeres que recibían el placebo (35 frente a 17 por cada 10.000 personas-años). Los aumentos estadísticamente significativos en el riesgo tanto de TVP (26 frente a 13 por cada 10.000 personas-años) y EP (18 frente a 8 por cada 10.000 personas-años) también se demostraron. El aumento en el riesgo de TEV se observó durante el primer año y persistió.²²

En el subestudio de estrógenos solos de la WHI, se informó un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) como estadísticamente significativo (23 frente a 15 por cada 10.000 personas-años). El riesgo de embolismo pulmonar (EP) se informó como mayor, aunque no alcanzó una significancia estadística. El aumento en el riesgo de TEV (TVP y EP) fue demostrado durante los dos primeros años (30 frente a 22 por cada 10.000 persona-años).

En el caso de que ocurriera o se sospechara una TEV, TOTELLE CÍCLICO debe interrumpirse de inmediato (ver Sección 17, FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA).²³

Si se desarrollan anomalías visuales, interrumpa TOTELLE CÍCLICO pendiente de evaluación si hay una pérdida repentina de la visión, ya sea parcial o completa o un inicio repentino de proptosis, diploplía o migraña. Si la evaluación revela papiledema o lesiones vasculares retinianas, TOTELLE CÍCLICO debe retirarse. Se ha informado trombosis vascular retiniana en pacientes que recibían estrógenos con o sin progestinas.^{24, 25, 26, 27, 28,29}

Si es factible, TOTELLE CÍCLICO debe interrumpirse durante al menos cuatro a seis semanas antes de una cirugía del tipo asociado con un mayor riesgo de tromboembolismo o durante períodos de inmovilización prolongada.

7.3 Neoplasias malignas

Cáncer endometrial

Se ha informado la ocurrencia de hiperplasia endometrial (un posible precursor del cáncer endometrial) a un índice de aproximadamente 1 por ciento o menos con el tratamiento de estrógenos/progestina.

El uso de estrógenos sin oposición en mujeres con útero intacto ha sido asociado con un mayor riesgo de cáncer endometrial (ver Sección 8.5, Exacerbación de otras condiciones y la sección 17, FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA).

El riesgo informado de cáncer endometrial entre usuarias de estrógenos sin oposición es aproximadamente de 2 a 12 veces mayor que en las no usuarias, y parece dependiente en la duración del tratamiento y en la dosis de estrógenos. El mayor riesgo parece asociado con el uso prolongado, que aumenta los riesgos de 15 a 24 veces durante 5 a 10 años o más, y se demostró que este riesgo persiste durante al menos 8 a 15 años después de interrumpir la ET.

Agregar una progestina a la terapia posmenopáusica con estrógenos ha demostrado reducir el riesgo de hiperplasia endometrial, que puede ser un precursor del cáncer endometrial (ver Sección 7.1, General).

En un subconjunto de la WHI (ver Sección 17, FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA), no se observó mayor riesgo de cáncer endometrial después de un promedio de 5,6 años de tratamiento con la combinación de estrógenos/progestina en comparación con el placebo.³⁰

Es importante la observación clínica de todas las mujeres que toman estrógenos o la combinación de estrógenos más progestina. Deben emprenderse medidas diagnósticas adecuadas para descartar la malignidad en todos los casos de sangrado uterino anormal persistente o recurrente no diagnosticado.

Cáncer de mama

LLD-EST/TRI-04-05-2012

Los estudios acerca del uso de estrógenos por mujeres posmenopáusicas han informado resultados incoherentes sobre los riesgos de cáncer de mama. El estudio clínico aleatorio más importante que proporciona información sobre este tema es la Iniciativa de la salud de la mujer (WHI) (ver Sección 17, FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA). En el subestudio de estrógenos solos de la WHI, después de un promedio de 7,1 años de seguimiento, EC (0,625 mg diariamente) no fue asociado con un aumento en el riesgo de cáncer de mama invasivo.³¹ El análisis de los resultados de salud después de la intervención de EC mediante un promedio de 10,7 años de seguimiento demostró que el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres histerectomizadas separadas de manera aleatoria para recibir EC frente al placebo fue similar durante las fases de intervención y posteriores a la intervención. Se observó una incidencia de cáncer de mama acumulativa estadísticamente significativa más baja de 0,27 por ciento (HR, 0,77; 95 % CI, 0,62-0,95) en el grupo de EC (N=151) en comparación con el 0,35 por ciento en el grupo del placebo (N=199).³²

Algunos estudios de observación han informado un mayor riesgo de cáncer de mama para la terapia de estrógenos solos después de varios años de uso. El riesgo aumenta con la duración del uso y pareció regresar al nivel basal dentro de aproximadamente cinco años después de la detención del tratamiento.

En el subestudio de estrógenos más progestina, después de un seguimiento promedio de 5,6 años, el subestudio de la WHI informó un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo (RR 1,24, 95 % nCI 1,01-1,54); los cánceres de mama invasivos eran más grandes y se diagnosticaron en etapas más avanzadas en el grupo de terapia activa en comparación con los del grupo que recibía el placebo. El riesgo absoluto fue de 41 frente a 33 casos por 10.000 personas-años, para el estrógeno más la progestina en comparación con el placebo, respectivamente. La enfermedad metastática fue rara, sin diferencias aparentes entre los grupos. Los otros factores del pronóstico, como el subtipo histológico, el grado y el estado del receptor hormonal no difirieron entre los grupos.³³

Los estudios epidemiológicos (que no necesariamente incluyeron a TOTELLE CÍCLICO) han informado un mayor riesgo de cáncer de mama en las mujeres que toman estrógenos o combinaciones de estrógenos/progestina como hormonoterapia (HT) durante varios años. El riesgo excesivo aumenta con la duración del uso y parece regresar al nivel basal en el transcurso de aproximadamente cinco años después de la detención del tratamiento. Estos estudios también sugieren que el riesgo de cáncer de mama es mayor y se vuelve evidente más pronto con la terapia combinada de estrógenos/progestina en comparación con el uso de estrógenos solos.

Los estudios que evalúan varias formulaciones de HT no mostraron variaciones significativas en el riesgo relativo de cáncer de mama entre las formulaciones

independientemente de los componentes de estrógenos/progestina, las dosis, los regímenes o la vía de administración.

Según los datos de los estudios epidemiológicos, aproximadamente 32 mujeres de cada 1000 que nunca usaron HT tienen expectativas de ser diagnosticadas con cáncer de mama entre las edades de 50 y 65 años. Entre las 1000 usuarias actuales o recientes de preparaciones de estrógenos solos, se estima que 5 y 10 años de uso a partir de los 50 años resultan en 1,5 (95 % de intervalo de confianza [CI], 0-3) y 5 (95 % CI, 3-7), respectivamente, de cánceres de mama adicionales diagnosticados para los 65 años. Los números correspondientes para quienes utilizan la combinación de estrógenos/progestina son 6 (95 % CI, 5-7) y 19 (95 % CI, 18-20), respectivamente.

Se ha informado que el uso de estrógeno solo y de estrógeno más progestina resulta en un aumento de las mamografías anormales que requieren evaluaciones adicionales.^{34, 35, 36}

Cáncer de ovario

En algunos estudios epidemiológicos, el uso de estrógeno más progestina y de productos de estrógeno solo ha sido asociado con un mayor riesgo de cáncer de ovario con el transcurso de varios años de uso.³⁷ Otros estudios epidemiológicos no han encontrado estas asociaciones. Los análisis de los datos de la WHI sugirieron que la terapia de estrógeno más progestina puede aumentar el riesgo de cáncer de ovario.^{38, 39, 40}

7.4 Demencia

El grupo de estrógeno-progestina del Estudio de memoria de la Iniciativa de salud de la mujer (WHIMS), que fue un estudio auxiliar de la WHI que inscribió a mujeres posmenopáusicas entre las edades de 65 a 79 años, informó un mayor riesgo de probable demencia comparado con el placebo (HR 2,05 (95 % CI, 1,21-3,48) (ver Sección 11, USO GERIÁTRICO y la Sección 17, FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA).⁴¹

Se desconoce si estos descubrimientos se aplican a las mujeres posmenopáusicas más jóvenes (ver Sección 11, USO GERIÁTRICO).^{42, 43}

7.5 Patología de la vesícula biliar

Se ha informado un aumento de 2 a 4 veces en el riesgo de patología de la vesícula biliar que exige cirugía en pacientes que reciben ET/HT.

7.6 Sistema inmunitario

Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema, especialmente en pacientes con angioedema hereditario.^{44, 45, 46,47}

8. PRECAUCIONES

8.1 Retención de líquidos

Como los estrógenos/las progestinas pueden causar algún grado de retención de líquido, las pacientes con condiciones que puedan ser influenciadas por este factor, como la disfunción cardíaca o renal, deben garantizar una observación cuidadosa ante la receta de estrógenos.

8.2 Hipertrigliceridemia

En el Estudio de Salud y osteoporosis, progestina y estrógeno (HOPE), los aumentos porcentuales medios desde el punto basal en los triglicéridos séricos después de un año de tratamiento con CE de 0,625 mg, 0,45 mg y 0,3 mg en comparación con el placebo fueron de 34,3; 30,2; 25,1 y 10,8 por ciento desde el punto basal, respectivamente.⁴⁸

En el Estudio de Salud y osteoporosis, progestina y estrógeno (HOPE), los aumentos porcentuales medios desde el punto basal en los triglicéridos séricos después de un año de tratamiento con EC/MPA de 0,625/2,5 mg, 0,45/1,5 mg y 0,3/1,5 mg en comparación con el placebo fueron de 32,8; 24,8; 24,1 y 10,8 por ciento desde el punto basal, respectivamente.⁴⁹

Se debe tener cuidado en los pacientes con hipertrigliceridemia preexistente, ya que se han informado casos raros de grandes aumentos en los triglicéridos plasmáticos que produjeron pancreatitis en pacientes que recibían terapia de estrógenos en esta población.

8.3 Función hepática deteriorada y antecedentes de ictericia colestásica

En el caso de los pacientes con antecedentes de ictericia colestásica asociada con uso previo de estrógeno durante el embarazo, se debe tener cuidado y en caso de recurrencia, se debe interrumpir el medicamento. Los estrógenos pueden metabolizarse de manera deficiente en pacientes que tienen la función hepática deteriorada.⁵⁰

8.4 Presión sanguínea elevada

En una pequeña cantidad de informes de casos, se han atribuido aumentos sustanciales en la presión arterial durante la ET a las reacciones idiosincráticas a los estrógenos. En un estudio clínico amplio, aleatorio, controlado por placebo, no se observó un efecto generalizado de la ET sobre la presión arterial.^{51, 52, 53, 54, 55, 56,57}

8.5 Exacerbación de otras condiciones

La terapia hormonal puede causar una exacerbación del asma, la epilepsia, la migraña con o sin aura,^{58,59,60} la porfiria, la otosclerosis,^{61,62} el lupus sistémico eritematoso y los hemangiomas hepáticos,⁶³ y debe utilizarse con precaución en mujeres que sufren estas afecciones.

La endometriosis puede exacerbarse con la administración de la terapia de estrógenos. Se han informado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas poshisterectomía con terapia de estrógenos solos. En el caso de las mujeres que se sabe que tienen endometriosis residual poshisterectomía, debe considerarse la adición de progestina.

8.6 Hipocalcemia

Los estrógenos deben utilizarse con precaución en pacientes que tienen predisposición a hipocalcemia severa.⁶⁴

8.7 Hipotiroidismo

La administración de estrógeno produce un aumento en los niveles de globulina ligada a la tiroidea (GLT). Las pacientes dependientes en la terapia hormonal tiroidea, que también reciben estrógenos, pueden necesitar mayores dosis de la terapia de reemplazo tiroideo. Estas mujeres deben hacerse controlar la función tiroidea para mantener sus niveles de hormona tiroidea libre en un rango aceptable⁶⁵ (ver Sección 13, INTERFERENCIA CON LAS PRUEBAS DE LABORATORIO Y OTRAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO).

8.8 Control de laboratorio

La administración de estrógeno debe ser guiada por la respuesta clínica, en lugar de los niveles hormonales (p. ej.: estradiol, FSH).

9. EMBARAZO Y LACTANCIA

TOTELLE CÍCLICO no debe utilizarse durante el embarazo (ver Sección 6, CONTRAINDICACIONES).

Se sabe que la administración de estrógeno a las madres en período de lactancia reduce la cantidad y la calidad de la leche materna. Cantidades detectables de estrógenos han sido identificadas en la leche de madres que recibían el medicamento. Se debe tener cuidado cuando se administran estrógenos a mujeres en período de lactancia.⁶⁶

10. USO PEDIÁTRICO

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátrico. El tratamiento con estrógenos de niñas prepúberes induce el desarrollo prematuro de los senos y la cornificación vaginal, y puede inducir el sangrado uterino.

Como las dosis grandes y repetidas de estrógeno durante un período de tiempo prolongado han demostrado acelerar el cierre epifisial, la terapia hormonal no debe iniciarse antes de que el cierre epifisial haya ocurrido para no afectar el crecimiento final.⁶⁷

11. USO GERIÁTRICO

No ha habido una cantidad suficiente de mujeres geriátricas involucrada en estudios clínicos que utilizaran TOTELLE CÍCLICO para determinar si aquellas de más de 65 años de edad difieren de las mujeres más jóvenes en su respuesta a TOTELLE CÍCLICO.

El estudio de la Iniciativa de la salud de la mujer:

En el subestudio de la Iniciativa de la salud de la mujer (WHI) sobre estrógeno más progestina (EC [0,625 mg] más MPA [2,5 mg] a diario frente al placebo), hubo un riesgo relativo más elevado de apoplejía no fatal y cáncer de mama invasivo en mujeres mayores de 65 años de edad (ver Sección 17, FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA).

En el subestudio de estrógeno solo de la WHI (EC [0,625 mg] a diario frente al placebo), hubo un riesgo relativo más elevado de apoplejía en las mujeres mayores de 65 años de edad (ver Sección 17, FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA).

El estudio de memoria de la iniciativa de salud de la mujer:

En el Estudio de memoria de la iniciativa de salud de la mujer (WHIMS) sobre mujeres posmenopáusicas de 65 a 79 años de edad, hubo un riesgo mayor de desarrollar probable demencia en las mujeres que recibían estrógenos más progestina en comparación con el placebo. Se desconoce si este descubrimiento se aplica a las mujeres posmenopáusicas más jóvenes. (ver Sección 17, FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA).^{68,69}

12. INTERACCIONES

Los datos de un estudio de interacción medicamentosa que involucraba estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona indican que la disposición farmacocinética de ambos medicamentos no se altera cuando los medicamentos se coadministran.⁷⁰ No se han realizado otros estudios clínicos de interacción medicamentosa con estrógenos equinos conjugados.

Los estudios in vitro e in vivo han demostrado que los estrógenos se metabolizan parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4).^{71,72,73} En consecuencia, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo del medicamento estrógeno. Los

inductores de CYP3A4, como las preparaciones de la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), el fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina, la rifampicina y la dexametasona pueden reducir las concentraciones plasmáticas de estrógenos, posiblemente causando una reducción en los efectos terapéuticos o cambios en el perfil del sangrado uterino. Los inhibidores de CYP3A4, como la cimetidina, la eritromicina, la claritromicina, el ketoconazol, el itraconazol, el ritonavir y el jugo de pomelo, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y provocar efectos secundarios.

La aminoglutetimida administrada de manera concomitante con MPA puede deprimir significativamente la biodisponibilidad de MPA.^{74,75}

Los estudios in vitro han demostrado que la trimegestona puede inhibir el citocromo P450 2C19 (CYP2C19). La relevancia clínica no se conoce; no obstante, la trimegestona puede aumentar de manera moderada las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados mediante CYP2C19, como el citalopram, el imipramine y el diazepam, u otros medicamentos localmente relevantes. Estudios in vitro similares con el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que es parcialmente responsable del metabolismo de la trimegestona, han demostrado un bajo potencial de interacción. No se esperan interacciones clínicas medicamentosas con sustratos de CYP3A4 (p. ej.: ciclosporina u otros medicamentos localmente relevantes).

13. INTERFERENCIA CON PRUEBAS DE LABORATORIO Y OTRAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO

Interacciones con pruebas de laboratorio

Tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y tiempo de agregación plaquetaria acelerados; aumento en el conteo de plaquetas; aumento en los factores II, antígeno VII, antígeno VIII, actividad coagulante VIII, IX, X, XII, complejo VII-X, complejo II-VII-X y beta tromboglobulina; reducción en los niveles del factor antiXa y antitrombina III, reducción en la actividad antitrombina III; mayores niveles de fibrinógeno y actividad fibrinógena; aumento del antígeno y actividad del plasminógeno.

Los estrógenos aumentan la globulina ligada a la tiroidea (GLT) lo que produce un aumento en la circulación total de hormona tiroidea, según la medición del yodo ligado a la proteína (ILP), los niveles de T4 por columna o por radioinmunoensayo o los niveles de T3 por radioinmunoensayo. La captación de resina de la T3 disminuye, reflejando la GLT elevada. Las concentraciones de T4 libre y T3 libre permanecen inalteradas.

Otras proteínas ligadas pueden elevarse en el suero, por ejemplo, la globulina ligada a los corticosteroides (GLC), la globulina ligada a la hormona del sexo (GLHS) lo que produce una mayor circulación de corticosteroides y esteroides sexuales, respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas pueden reducirse.⁷⁶ Otras

proteínas plasmáticas pueden aumentar (sustrato de angiotensinógeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

Mayores concentraciones de subfracciones de colesterol HDL y HDL2 plasmático, menores concentraciones de colesterol LDL, mayores niveles de triglicéridos.

Deterioro de la tolerancia a la glucosa.

Puede reducirse la respuesta a la metirapona.

14. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas están enumeradas en la Tabla a continuación en las categorías de frecuencia de CIOMS⁷⁷:

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

Estas frecuencias se basan en los datos de los estrógenos conjugados más el acetato de medroxiprogesterona (MPA).

Clase de órganos del sistema

Reacción adversa

Trastornos del sistema reproductivo

y las mamas

Muy común

Dolor mamario.

Común

Sangrado intermenstrual/dismenorrea; manchado; sensibilidad, agrandamiento, flujo.

Poco común

Cambio en el flujo menstrual; cambio en el ectropión y la secreción cervical.

Raro

Galactorrea; mayor tamaño de los leiomiomas uterinos.

Wyeth®

Muy raro	Hiperplasia endometrial.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Poco común	Náuseas; hinchazón; dolor abdominal.
Raro	Vómitos; pancreatitis; colitis isquémica. ⁷⁸
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Poco común	Ansiedad; mareos; dolor de cabeza (incluida la migraña).
Raro	Exacerbación de la epilepsia; apoplejía.
Muy raro	Exacerbación de la córea.
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos</i>	
Común	Artralgia; calambres en las piernas.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Común	Depresión.
Poco común	Cambios en la libido; trastornos en el ánimo; demencia ^{79,80} .
Raro	Irritabilidad.
<i>Trastornos vasculares</i>	
Poco común	Trombosis venosa ⁸¹ ; embolia pulmonar. ⁸²
Raro	Tromboflebitis superficial. ⁸³
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>	
Poco común	Edema.

Trastornos de la piel y del tejido

subcutáneo

Poco común	Acné; alopecia; prurito.
Raro	Cloasma/melasma; hirsutismo; sarpullido.
Muy raro	Eritema multiforme; eritema nodoso.

Trastornos hepatobiliares

Poco común	Patología de la vesícula biliar. ⁸⁴
Muy raro	Ictericia colestásica.

Infecciones e infestaciones

Común	Vaginitis.
Poco común	Candidiasis vaginal.

Neoplasias benigna y maligna

(incluidos quistes y pólipos)

Raro	Cáncer de mama ⁸⁵ , cáncer de ovario ^{86,87} , cambios mamarios fibroquísticos ⁸⁸ ; potenciación del crecimiento de un meningioma benigno ⁸⁹ .
Muy raro	Cáncer endometrial; agrandamiento de hemangiomas hepáticos. ⁹⁰

Trastornos del sistema inmunológico

Raro	Urticaria, angioedema ⁹¹ ; reacciones anafilácticas/anafilactoides.
------	--

Trastornos metabólicos y nutricionales

Raro	Intolerancia a la glucosa.
------	----------------------------

Muy raro

Exacerbación de la porfiria; hipocalcemia (en pacientes con enfermedades que puedan predisponerlos a una hipocalcemia severa).

Trastornos oculares

Poco común

Intolerancia a los lentes de contacto.

Muy raro

Trombosis vascular retiniana.

Trastornos cardíacos

Raro

Infarto de miocardio⁹².

Trastornos respiratorios, torácicos

y mediastinales

Raro

Exacerbación del asma.

Investigaciones

Común

Cambios en el peso (aumento o descenso); aumento de los triglicéridos⁹³.

Muy raro

Aumento en la presión arterial.

15. SOBREDOSIS

Los síntomas de sobredosis de los productos que contienen estrógeno en los adultos y los niños pueden incluir náuseas, vómitos, sensibilidad mamaria, mareos, dolor abdominal, adormecimiento/fatiga; en las mujeres puede ocurrir el sangrado de retiro. No existe un antídoto específico y si se necesita tratamiento adicional, este debe ser sintomático.⁹⁴

16. MODO DE ACCIÓN

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

La fuente principal de estrógeno en las mujeres adultas de ciclos normales es el folículo ovárico, que secreta de 70 a 500 mcg de estradiol a diario, según la etapa del ciclo menstrual. Después de la menopausia, la mayor parte del estrógeno endógeno es producida por conversión de la androstenediona, que es secretada por la corteza adrenal, a la estrona de los tejidos periféricos. Entonces, la estrona y la forma conjugada de sulfato, el sulfato de estrona, son los estrógenos circulantes más abundantes en las mujeres posmenopáusicas.

Los estrógenos actúan mediante la ligación a receptores nucleares en los tejidos receptivos del estrógeno. Hasta la fecha, se han identificado dos receptores de estrógeno. Estos varían en proporción de un tejido a otro.

Los estrógenos circulantes modulan la secreción pituitaria de gonadotropinas, hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH), mediante un mecanismo de retroalimentación negativa. Los estrógenos actúan para reducir los niveles elevados de estas gonadotropinas observadas en las mujeres posmenopáusicas.^{95,96}

El acetato de medroxiprogesterona (MPA) administrado por vía parenteral inhibe la producción de gonadotropina, que a su vez evita la maduración folicular y la ovulación; aunque los datos disponibles indican que esto no ocurre cuando se administra la dosis oral recomendada habitualmente en dosis diarias únicas.

El MPA puede lograr su efecto benéfico sobre el endometrio en parte al reducir los receptores de estrógeno nucleares y la supresión de la síntesis de ADN epitelial en el tejido endometrial. Se han advertido efectos androgénicos y anabólicos del MPA, pero el medicamento aparentemente está desprovisto de una actividad estrogénica significativa.^{95,96}

17. FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA

17.1 Farmacodinámica

Actualmente, no se conocen datos farmacodinámicos para EC/MPA o EC más MPA.

17.2 Efectos sobre los síntomas vasomotores

En el primer año del Estudio de Salud y osteoporosis, progestina y estrógeno (HOPE), se asignaron de manera aleatoria un total de 2.805 mujeres posmenopáusicas (edad promedio $53,3 \pm 4,9$ años) a uno de ocho grupos de tratamiento, para recibir el placebo o estrógenos conjugados, con o sin acetato de medroxiprogesterona. La eficacia para los síntomas vasomotores fue evaluada durante las primeras 12 semanas del tratamiento en un subconjunto de mujeres sintomáticas ($n = 241$) que tenían al menos siete sofocos moderados a severos por día, o por lo menos 50 sofocos moderados a severos durante la semana antes de la división aleatoria. Con EC/MPA de 0,625 mg/2,5 mg, 0,45 mg/1,5 mg, 0,3 mg/1,5 mg, el alivio tanto de la frecuencia como de la gravedad de moderado a severo

de los síntomas vasomotores fue demostrada como una mejora estadística en comparación con el placebo en las semanas 4 y 12. La tabla 1 muestra la cantidad media ajustada de sofocos en los grupos de tratamiento con EC/MPA de 0,625 mg/2,5 mg, 0,45 mg/1,5 mg, 0,3 mg/1,5 mg y el placebo durante el período inicial de 12 semanas.⁹⁷

TABLA 1. TABULACIÓN RESUMIDA DE LA CANTIDAD DE SOFOCOS POR DÍA – VALORES MEDIOS Y COMPARACIONES ENTRE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO CON EC Y EL GRUPO QUE RECIBÍA EL PLACEBO – PACIENTES CON AL MENOS 7 SOFOCOS MODERADOS A SEVEROS POR DÍA O AL MENOS 50 POR SEMANA AL NIVEL BASAL, EXTRAPOLACIÓN DE LOS DATOS DE LA ÚLTIMA OBSERVACIÓN (LOCF)

Tratamiento ^a (Cant. de pacientes)	-----Cant. de sofocos/día-----				
	Período de tiempo (semana)	Nivel basal Media ± SD	Observado Media ± SD	Media Cambio ± SD	Valores p frente al placebo ^b
0,625 mg/2,5 mg (n = 34)					
	4	11,98 ± 3,54	3,19 ± 3,74	-8,78 ± 4,72	<0,001
	12	11,98 ± 3,54	1,16 ± 2,22	-10,82 ± 4,61	<0,001
0,45 mg/1,5 mg (n = 29)					
	4	12,61 ± 4,29	3,64 ± 3,61	-8,98 ± 4,74	<0,001
	12	12,61 ± 4,29	1,69 ± 3,36	-10,92 ± 4,63	<0,001
0,3 mg/1,5 mg (n = 33)					
	4	11,30 ± 3,13	3,70 ± 3,29	-7,60 ± 4,71	<0,001
	12	11,30 ± 3,13	1,31 ± 2,82	-10,00 ± 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 Identificado por dosis (mg) de EC/MPA o placebo.

^b No hubieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de 0,625 mg/2,5 mg, 0,45 mg/1,5 mg y 0,3 mg/1,5 mg en cualquier período de tiempo.

17.3 Efectos sobre la atrofia vulvar y vaginal

Los resultados de los índices de maduración vaginal en los ciclos 6 y 13 demostraron que las diferencias del placebo eran estadísticamente significativas (p<0,001) para todos los grupos de tratamiento.⁹⁸

17.4 Efectos sobre el endometrio

En un estudio clínico de 1 año de 1.376 mujeres (edad promedio de $54 \pm 4,6$ años) divididas de manera aleatoria en EC/MPA de 0,625 mg/2,5 mg (n = 340), EC/MPA de 0,625 mg/5 mg (n = 338), EC/MPA de 0,625 mg/5 mg (n = 351) o EC/MPA de 0,625 mg solo (n = 347), los resultados de las biopsias evaluables a los 12 meses (n = 279, 274, 277 y 283, respectivamente) demostraron un riesgo reducido de hiperplasia endometrial en los dos grupos de tratamiento PREMPRO (menos de 1 por ciento) y en el grupo de tratamiento EC/MPA (menos de 1 por ciento; 1 por ciento cuando se incluyó la hiperplasia focal) en comparación con el grupo EC (8 por ciento; 20 por ciento cuando se incluyó la hiperplasia focal) (consulte la Tabla 2).

TABLA 2: INCIDENCIA DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL DESPUÉS DE UN AÑO DE TRATAMIENTO

	-----Grupos -----			
	EC/MPA	EC/MPA	EC/MPA	EC
	0,625 mg/ 2,5 mg	0,625 mg/ 5 mg	0,625 mg/ 5 mg	0,625 mg
Cantidad total de pacientes	340	338	351	347
Cantidad de pacientes con biopsias evaluables	279	274	277	283
Cantidad (%) de pacientes con biopsias:				
• Toda la hiperplasia focal y no focal	2 (<1)*	0 (0)*	3 (1)*	57 (20)
• Excluida la hiperplasia focal quística	2 (<1)*	0 (0)*	1 (<1)*	25 (8)

* Significativo (p < 0,001) en comparación con EC (0,625 mg) solo.

En el primer año del Estudio de Salud y osteoporosis, progestina y estrógeno (HOPE), 2.001 mujeres (edad promedio $53,3 \pm 4,9$ mujeres), de las cuales el 88 por ciento eran caucásicas, fueron tratadas con EC de 0,625 mg solo (n = 348), EC de 0,45 mg solo (n = 338), EC de 0,3 mg solo (n = 326) o EC/MPA de 0,625 mg/2,5 mg (n = 331), EC/MPA de 0,45 mg/1,5 mg (n = 331) o EC/MPA de 0,3 mg/1,5 mg (n = 327). Los resultados de las biopsias endometriales evaluables a los 12 meses mostraron un riesgo reducido de hiperplasia endometrial o cáncer en los grupos de tratamiento con EC/MPA en comparación con los grupos de tratamiento con EC solo, excepto para los grupos de EC/MPA de 0,3 mg/1,5 mg y EC de 0,3 mg solo, en cada uno de los cuales hubo solo un caso (consulte la Tabla 3).

No se advirtió hiperplasia endometrial ni cáncer en aquellas pacientes tratadas con los regímenes combinados continuos que continuaron durante un segundo año en el subestudio de osteoporosis y metabólico del estudio HOPE (consulte la Tabla 4).

TABLA 3: INCIDENCIA DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL/CÁNCER^a DESPUÉS DE UN AÑO DE TRATAMIENTO^b

Paciente	-----Grupos-----					
	EC/MPA 0,625 mg/ 2,5 mg	EC 0,625 mg	EC/MPA 0,45 mg/ 1,5 mg	EC 0,45 mg	EC/MPA 0,3 mg/ 1,5 mg	EC 0,3 mg
Cantidad total de pacientes	331	348	331	338	327	326
Cantidad de pacientes con biopsias evaluables	278	249	272	279	271	269
Cantidad (%) de pacientes con biopsias:						
•Hiperplasia/cáncer^a (consenso)	0 (0)^d	20 (8)	1 (<1)^{a,d}	9 (3)^d	1 (<1)^e	1 (<1)^a

^a Todos los casos de hiperplasia/cáncer fueron de hiperplasia endometrial, a excepción de una paciente en el grupo de EC de 0,3 mg que fue diagnosticada con cáncer endometrial sobre la base de su biopsia endometrial y de una paciente en el grupo de EC/MPA de 0,45 mg/1,5 mg que fue diagnosticada con cáncer endometrial sobre la base de su biopsia endometrial.

^b Dos (2) patólogos principales evaluaron cada biopsia endometrial. Cuando hubo falta de acuerdo sobre la presencia o ausencia de hiperplasia/cáncer entre los dos patólogos, un tercer patólogo adjudicó la cuestión (consenso).

^c Para que una biopsia endometrial sea considerada como hiperplasia o cáncer endometrial consensual, al menos dos patólogos deben estar de acuerdo en el diagnóstico.

^d Significativo ($p < 0,05$) en comparación con la dosis correspondiente de EC solo.

^e No significativo en comparación con la dosis correspondiente de EC solo.

TABLA 4: INCIDENCIA DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL/CÁNCER^a DESPUÉS DE DOS AÑOS DE TRATAMIENTO^b

Paciente	-----Grupos-----					
	EC/MPA 0,625 mg/ 2,5 mg	EC 0,625 mg	EC/MPA 0,45 mg/ 1,5 mg	EC 0,45 mg	EC/MPA 0,3 mg/ 1,5 mg	EC 0,3 mg
Cantidad total de pacientes	75	65	75	74	79	73
Cantidad de pacientes con biopsias evaluables	62	55	69	67	75	63
Cantidad (%) de pacientes con biopsias:						
• Hiperplasia/cáncer ^a (consenso ^c)	0 (0) ^d	15 (27)	0 (0) ^d	10 (15)	0 (0) ^d	2 (3)

^a Todos los casos de hiperplasia/cáncer fueron de hiperplasia endometrial en pacientes que continuaron durante un segundo año en el subestudio de osteoporosis y metabólico del estudio HOPE.

^b Dos patólogos principales evaluaron cada biopsia endometrial. Cuando hubo falta de acuerdo sobre la presencia o ausencia de hiperplasia/cáncer entre los dos patólogos, un tercer patólogo adjudicó la cuestión (consenso).

^c Para que una biopsia endometrial sea considerada como hiperplasia o cáncer endometrial consensual, al menos dos patólogos deben estar de acuerdo en el diagnóstico.

^d Significativo ($p < 0,05$) en comparación con la dosis correspondiente de EC solo.

17.5 Efectos sobre el sangrado uterino o el manchado

Los efectos de EC/MPA sobre el sangrado uterino o el manchado, según lo registrado en las tarjetas de la agenda diaria, fueron evaluados en dos estudios clínicos. Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2.

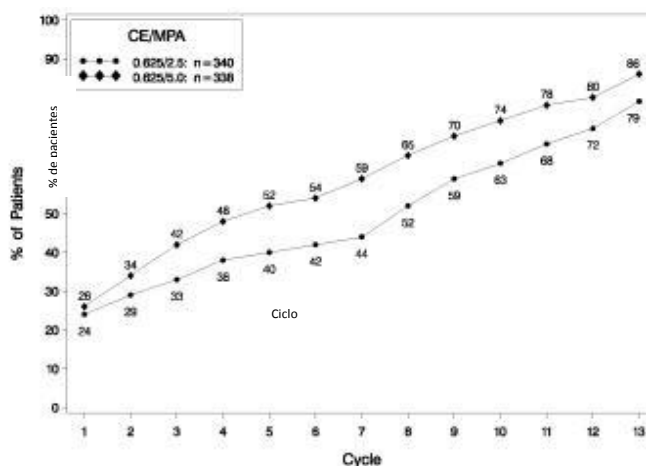


FIGURA 1. PACIENTES CON AMENORREA ACUMULATIVA, PORCENTAJES CON EL PASO DEL TIEMPO DE MUJERES SIN SANGRADO O MANCHADO EN UN DETERMINADO CICLO HASTA EL CICLO 13, POBLACIÓN CON INTENCIÓN DE TRATAMIENTO, EXTRAPOLACIÓN DE LOS DATOS DE LA ÚLTIMA OBSERVACIÓN

Nota: se muestra el porcentaje de pacientes en estado amenorréico en un determinado ciclo y hasta el ciclo 13. Si faltaban datos, se trasladaron los valores de sangrado del último día informado (extrapolación de los datos de la última observación).

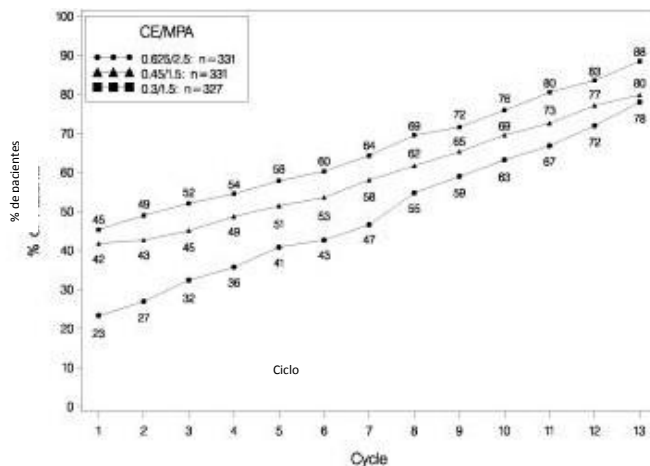


FIGURA 2. PACIENTES CON AMENORREA ACUMULATIVA, PORCENTAJES CON EL PASO DEL TIEMPO DE MUJERES SIN SANGRADO O MANCHADO EN UN DETERMINADO CICLO HASTA EL CICLO 13, POBLACIÓN CON INTENCIÓN DE TRATAMIENTO, EXTRAPOLACIÓN DE LOS DATOS DE LA ÚLTIMA OBSERVACIÓN

Nota: se muestra el porcentaje de pacientes en estado amenorréico en un determinado ciclo y hasta el ciclo 13. Si faltaban datos, se trasladaron los valores de sangrado del último día informado (extrapolación de los datos de la última observación).

17.6 Efectos sobre la densidad mineral ósea

Estudio de Salud y osteoporosis, progestina y estrógeno (HOPE)

El estudio HOPE fue un estudio doble ciego, aleatorio, controlado con placebo/medicamento activo, de centros múltiples sobre las mujeres posmenopáusicas con el útero intacto. Las mujeres (edad media 53,3 ± 4,9 años) tenían 2,3 ± 0,9 años en promedio desde la menopausia y tomaban un comprimido de 600 mg de calcio elemental (Caltrate™) diariamente. Las mujeres no recibieron complementos de Vitamina D. Fueron

LLD-EST/TRI-04-05-2012

tratadas con EC/MPA de 0,625 mg/2,5 mg, 0,45 mg/1,5 mg, 0,3 mg/1,5 mg, dosis comparables de EC solo o el placebo. La prevención de la pérdida ósea fue evaluada mediante la medición de la densidad mineral ósea (DMO), principalmente en la columna lumbar anteroposterior (L₂ a L₄). Secundariamente, también se analizaron las mediciones de la DMO de todo el cuerpo, el cuello femoral y el montículo de la cadera. Se utilizaron la osteocalcina sérica, el calcio urinario y el N-telopéptido como marcadores de la reconversión ósea (DMO) en los ciclos 6, 13, 19 y 26.⁹⁹

Sujetos con intención de tratamiento

Todos los grupos de tratamiento activos mostraron diferencias significativas a partir del placebo en cada uno de los cuatro puntos finales de DMO en los ciclos 6, 13, 19 y 26. Los cambios porcentuales desde el nivel basal hasta la evaluación final se muestran en la Tabla 5.¹⁰⁰

TABLA 5: CAMBIO PORCENTUAL EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA: COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE EC/MPA Y EL PLACEBO EN LA POBLACIÓN CON INTENCIÓN DE TRATAMIENTO, EXTRAPOLACIÓN DE DATOS DESDE LA ÚLTIMA OBSERVACIÓN

Región evaluada		Nivel basal (g/cm ²)	Cambio desde el nivel basal (%)	Valor p frente al Placebo
Grupo de tratamiento ^a	Cantidad de sujetos	Media ± SD	Media ajustada ± SE	
L₂ a L₄ DMO				
0,625/2,5	81	1,14 ± 0,16	3,28 ± 0,37	<0,001
0,45/1,5	89	1,16 ± 0,14	2,18 ± 0,35	<0,001
0,3/1,5	90	1,14 ± 0,15	1,71 ± 0,35	<0,001
Placebo	85	1,14 ± 0,14	-2,45 ± 0,36	
DMO de todo el cuerpo				
0,625/2,5	81	1,14 ± 0,08	0,87 ± 0,17	<0,001
0,45/1,5	89	1,14 ± 0,07	0,59 ± 0,17	<0,001
0,3/1,5	91	1,13 ± 0,08	0,60 ± 0,16	<0,001
Placebo	85	1,13 ± 0,08	-1,50 ± 0,17	
DMO del cuello femoral				
0,625/2,5	81	0,89 ± 0,14	1,62 ± 0,46	<0,001
0,45/1,5	89	0,89 ± 0,12	1,48 ± 0,44	<0,001
0,3/1,5	91	0,86 ± 0,11	1,31 ± 0,43	<0,001
Placebo	85	0,88 ± 0,14	-1,72 ± 0,45	
DMO del montículo femoral de la cadera				
0,625/2,5	81	0,77 ± 0,14	3,35 ± 0,59	0,002
0,45/1,5	89	0,76 ± 0,12	2,84 ± 0,57	0,011
0,3/1,5	91	0,76 ± 0,12	3,93 ± 0,56	<0,001
Placebo	85	0,75 ± 0,12	0,81 ± 0,58	

^a Identificado por dosis (mg/mg) de EC/MPA o placebo.

La Figura 3 muestra el porcentaje acumulativo de sujetos con cambios desde el nivel basal de la DMO de la columna igual o superior al valor mostrado en el eje X.

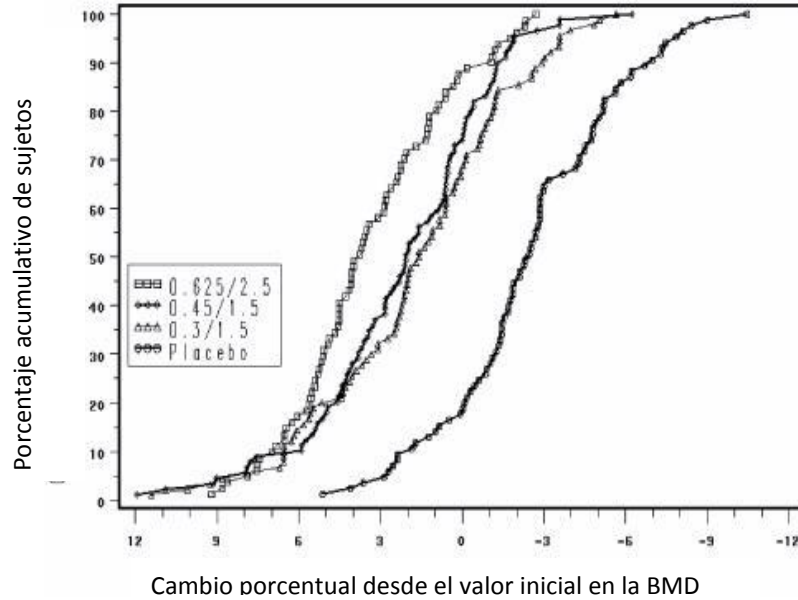


FIGURA 3. PORCENTAJE ACUMULATIVO DE SUJETOS CON CAMBIOS DESDE EL NIVEL BASAL EN EL DMO DE LA COLUMNA DE UNA DETERMINADA MAGNITUD O SUPERIOR EN LOS GRUPOS DE EC/MPA Y EL PLACEBO.¹⁰¹

Los cambios porcentuales medios desde el nivel basal en la DMO de L₂ a L₄ para las mujeres que completaron el estudio de densidad ósea se muestran con barras de error estándar por grupo de tratamiento en la Figura 4. Se encontraron diferencias significativas entre cada uno de los grupos de dosis de EC/MPA y el placebo en los ciclos 6, 13, 19 y 26.

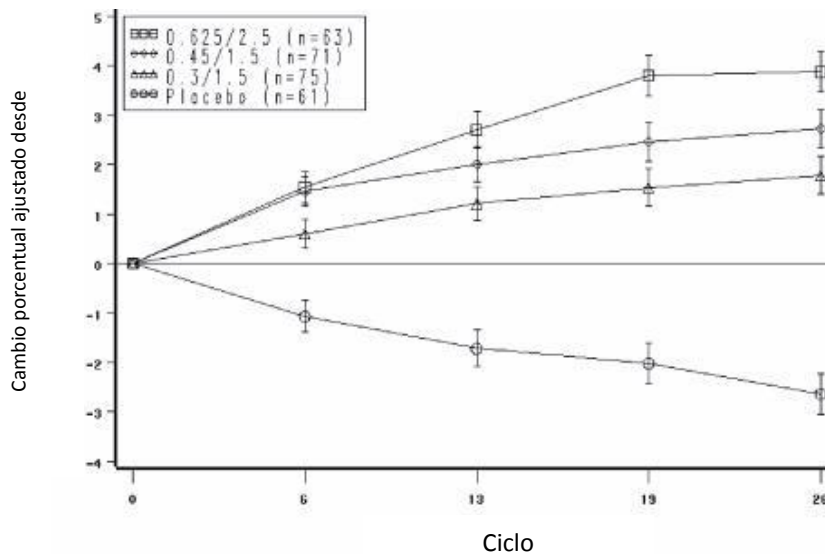


FIGURA 4. CAMBIO PORCENTUAL MEDIO (SE) AJUSTADO DESDE EL NIVEL BASAL EN CADA CICLO EN LA DMO DE LA COLUMNA: SUJETOS QUE COMPLETAN LOS GRUPOS DE CE/MPA Y EL PLACEBO.¹⁰²

Los marcadores de reconversión ósea, osteocalcina sérica y N-telopéptido urinario, significativamente reducidos ($p < 0,001$) en todos los grupos de tratamiento activo en los ciclos 6, 13, 19 y 26 en comparación con el grupo que recibió el placebo. Se observaron mayores reducciones medias desde el nivel basal con los grupos activos que con el grupo del placebo. Las diferencias significativas del placebo se observaron con menor frecuencia en el calcio en la orina; solo con EC/MPA de 0,625 mg/2,5 mg y 0,45 mg/1,5 mg hubieron reducciones medias significativamente mayores que con el placebo en 3 o más de los 4 puntos temporales.¹⁰³

17.7 Estudios de la Iniciativa de la salud de la mujer (WHI)

La Iniciativa de la salud de la mujer (WHI) inscribió a aproximadamente 27.000 mujeres posmenopáusicas predominantemente saludables en dos subestudios para evaluar los riesgos y beneficios de los estrógenos conjugados (EC) [0,625 mg a diario] solos o en combinación con el acetato de medroxiprogesterona (MPA) [0,625 mg/2,5 mg a diario] en comparación con el placebo en la prevención de determinadas enfermedades crónicas. El punto final principal fue la incidencia de la enfermedad de las arterias coronarias [(EAC) definida como infarto de miocardio (IM) no fatal, IM silencioso y muerte por EAC], con el cáncer de mama invasivo como el resultado adverso primario. Un “índice global” incluyó la ocurrencia más temprana de EAC, cáncer de mama invasivo, apoplejía, embolismo pulmonar (EP), cáncer endometrial (solo en el subestudio de EC más MPA), cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte debida a otras causas. El estudio no evaluó los efectos de EC más MPA o EC solo en los síntomas menopáusicos.

El subestudio de estrógeno más progestina de la WHI fue detenido tempranamente. Según la regla de detención predefinida, después de un seguimiento promedio de 5,6 años de tratamiento, el mayor riesgo de cáncer de mama y de eventos cardiovasculares superaba los beneficios especificados incluidos en el “índice global”. El riesgo excesivo absoluto de eventos incluido en el “índice global” era de 19 por cada 10.000 mujeres-años.

Para esos resultados incluidos en el “índice global” de la WHI que alcanzaron una significancia estadística después de 5,6 años de seguimiento, los riesgos excesivos absolutos por cada 10.000 mujeres-años en el grupo tratado con EC más MPA fueron de 8 apoplejías más, 10 EP más y 8 cánceres de mama invasivos más, mientras que las reducciones del riesgo absoluto por cada 10.000 mujeres-años fueron de 6 cánceres colorrectales menos y 5 fracturas de cadera menos.

Los resultados del subestudio de estrógeno más progestina de la WHI, que incluyó a 16.608 mujeres (edad promedio de 63 años; rango de 50 a 79; 83,9 % blancas, 6,8 % negras, 5,4 % hispanas y 3,9 % de otra descendencia) se presentan en la Tabla 6. Estos resultados reflejan los datos centralmente adjudicados después de un seguimiento promedio de 5,6 años.

TABLA 6: RIESGO RELATIVO Y ABSOLUTO INFORMADO DEL SUBESTUDIO DE ESTRÓGENO MÁS PROGESTINA DE LA WHI A UN PROMEDIO DE 5,6 AÑOS^{a,b}

Evento	Riesgo relativo EC/MPA frente al placebo (95 % nCI ^c)	CE/MPA	Placebo
		n = 8,506	n = 8.102
		Riesgo absoluto por cada 10.000	
		Mujeres-Años	
Eventos de EAC ¹⁰⁴	1,23 (0,99-1,53)	41	34
IM no fatal ^{c,105}	1,28 (1,00-1,63)	31	25
Muerte por EAC ¹⁰⁶	1,10 (0,70-1,75)	8	8
Todas las apoplejías ¹⁰⁷	1,31 (1,03-1,68)	33	25
Apoplejía isquémica ¹⁰⁸	1,44 (1,09-1,90)	26	18
Trombosis venosa profunda ^{d,109}	1,95 (1,43-2,67)	26	13
Embolismo pulmonar ¹¹⁰	2,13 (1,45-3,11)	18	8
Cáncer de mama invasivo ^{e,111}	1,24 (1,01-1,54)	41	33
Cáncer colorrectal ¹¹²	0,61 (0,42-0,87)	10	16
Cáncer endometrial ^{d,113}	0,81 (0,48-1,36)	6	7
Cáncer cervical ^{d,114}	1,44 (0,47-4,42)	2	1
Fractura de cadera ^{e,115}	0,67 (0,47-0,96)	11	16
Fracturas vertebrales ^{d,116}	0,65 (0,46-0,92)	11	17
Fracturas de la parte inferior del brazo/la muñeca ^{d,117}	0,71 (0,59-0,85)	44	62
Fracturas totales ^{d,118}	0,76 (0,69-0,83)	152	199
Mortalidad general ^{f,119}	1,00 (0,83-1,19)	52	52
Índice global ^{g,120}	1,13 (1,02-1,25)	184	165

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

^b Los resultados se basan en datos adjudicados centralmente.

^c Intervalos de confianza nominales sin ajustar para observaciones múltiples y comparaciones múltiples.

^d No incluido en el “índice global”.

^e Incluye el cáncer de mama metastático y no metastático, con la excepción del cáncer de mama *in situ*.

^f Todas las muertes, excepto de cáncer de mama o colorrectal, se deben a EAC, EP o enfermedad cerebrovascular definitiva/probable.

^g Se combinó un subconjunto de los eventos en un “índice global” definido como la ocurrencia más temprana de eventos de EAC, cáncer de mama invasivo, apoplejía, embolismo pulmonar, cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte debida a otras causas.

El momento de la iniciación de la terapia de estrógenos en relación con el inicio de la menopausia puede afectar el riesgo general del perfil de beneficio. El subestudio de estrógeno más progestina de la WHI estratificado por edad mostró en las mujeres de 50 a 59 años de edad una tendencia no significativa hacia un riesgo reducido en la mortalidad general [HR 0,69 (95 por ciento CI 0,44-1,07)].¹²¹

TABLA 7: RESULTADOS DEL SUBESTUDIO DE HT (EC + MPA) DE LA INICIATIVA DE SALUD DE LA MUJER ESTRATIFICADO POR EDAD AL NIVEL BASAL						
Punto final	Edad					
	50-59 años		60-69 años		70-79 años	
	HT (N=2839)	Placebo (N=2683)	HT (N=3853)	Placebo (N=3657)	HT (N=1814)	Placebo (N=1762)
EAC^{122, a}						
Cantidad de casos	38	27	78	72	79	54
Riesgo absoluto (N) ^b	22	17	36	36	82	58
Índice de riesgos (95 % CI)	1,29 (0,79-2,12)		1,03 (0,74-1,43)		1,48 (1,04-2,11)	
Cáncer de mama invasivo¹²³						
Cantidad de casos	52	40	94	72	53	38
Riesgo absoluto (N) ^b	31	26	44	36	54	41
Índice de riesgos (95 % CI)	1,20 (0,80-1,82)		1,22 (0,90-1,66)		1,34 (0,88-2,04)	
TEV¹²⁴						
Cantidad de casos	32	13	76	38	60	25
Riesgo absoluto (N) ^b	19	8	35	19	62	27
Índice de riesgos ^c (95 % CI)	2,27 (1,19-4,33)		4,28 (2,38-7,72)		7,46 (4,32-14,38)	
Apoplejía¹²⁵						
Cantidad de casos	26	16	72	48	61	48
Riesgo absoluto (N) ^b	15	10	34	24	63	52
Índice de riesgos (95 % CI)	1,41 (0,75-2,65)		1,37 (0,95-1,97)		1,21 (0,82-1,78)	
Cáncer colorrectal¹²⁶						
Cantidad de casos	7	8	22	38	14	26
Riesgo absoluto (N) ^b	4	5	10	19	14	28
Índice de riesgos ^{d, z} (95 % CI)	0,79		0,54		0,51	
Fractura de cadera¹²⁷						
Cantidad de casos	1	5	19	23	32	45
Riesgo absoluto (N) ^b	1	3	9	11	33	48
Índice de riesgos (95 % CI)	0,17 (0,02-1,43)		0,76 (0,41-1,39)		0,69 (0,44-1,08)	
Mortalidad general¹²⁸						
Cantidad de casos	35	47	111	94	103	95
Riesgo absoluto (N) ^b	21	30	51	47	106	101
Índice de riesgos (95 % CI)	0,69 (0,44-1,07)		1,09 (0,83-1,44)		1,06 (0,80-1,41)	

^a EAC se define como infarto de miocardio o muerte por afección coronaria

^b Riesgo absoluto por cada 10.000 personas-años.

^c Los índices de riesgo de TEV se comparan con las mujeres de 50-59 años que tomaban el placebo

^d No se informaron los intervalos de confianza

17.8 Estudio de memoria de la iniciativa de salud de la mujer

El Estudio de memoria de la iniciativa de salud de la mujer (WHIMS) sobre estrógeno más progestina, un estudio auxiliar de la WHI, inscribió a 4.532 mujeres posmenopáusicas predominantemente saludables de 65 años de edad y mayores (el 47 por ciento tenía de 65 a 69 años de edad; el 35 por ciento tenía de 70 a 74 años de edad; y el 18 por ciento tenía 75 años de edad y más) para evaluar los efectos del EC (0,625 mg) diario más MPA (2,5 mg) sobre la incidencia de la demencia probable (resultado principal) en comparación con el placebo.

Después de un seguimiento promedio de cuatro (4) años, el riesgo relativo de demencia probable para EC (0,625 mg) más MPA (2,5 mg) frente al placebo fue de 2,05 (95 por ciento CI 1,21-3,48). El riesgo absoluto de demencia probable para EC (0,625 mg) más MPA (2,5 mg) frente al placebo fue de 45 frente a 22 casos por cada 10.000 mujeres-años. La demencia probable se define en este estudio incluida en la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia vascular (DVa) y los tipos mixtos (que tienen características de EA y de VaD). La clasificación más común de la demencia probable en el grupo de tratamiento y el grupo que recibió el placebo fue EA.¹²⁹ Como el subestudio fue realizado en mujeres de 65 a 79 años de edad, se desconoce si estos descubrimientos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes (ver Sección 7.4, *Demencia* y la Sección 11, *USO GERIÁTRICO*).¹³⁰

18. FARMACOCINÉTICA

Absorción

Los estrógenos conjugados son solubles en agua y se absorben bien en el tracto intestinal después de su liberación de la formulación del medicamento. El comprimido de EC libera los estrógenos conjugados lentamente a lo largo de varias horas. Las concentraciones plasmáticas máximas se logran aproximadamente de 6 a 10 horas después de la administración del comprimido de EC. Los estrógenos por lo general se eliminan de manera casi paralela, con vidas medias que varían de las 10 a 20 horas cuando se corrigen para las concentraciones endógenas según necesidad.¹³¹

Efecto de los alimentos: Los estudios de dosis únicas en mujeres posmenopáusicas saludables fueron realizados para investigar cualquier interacción medicamentosa potencial cuando EC/MPA se administraban con un desayuno con alto contenido de grasas. La administración con alimentos redujo la $C_{máx}$ de la estrona total en 18 a 34 por ciento y aumentó la $C_{máx}$ de la equilina total en 38 por ciento en comparación con el estado de ayuno, sin otro efecto sobre el índice o el grado de absorción de otros estrógenos conjugados o sin conjugar. La administración con alimentos duplica la $C_{máx}$ de MPA y aumenta el ABC de MPA en aproximadamente un 20 a 30 por ciento.

Proporcionalidad de la dosis: Los valores de $C_{\text{máx}}$ y ABC de MPA observados en dos estudios farmacocinéticos separados realizados con dos comprimidos de EC/MPA (0,625 mg/2,5 mg) o dos comprimidos de EC/MPA (0,625 mg/5 mg) exhibieron una proporcionalidad de dosis no lineal; duplicar la dosis de MPA de 2 x 2,5 mg a 2 x 5 mg aumentó la $C_{\text{máx}}$ media y el ABC en 3,2 y 2,8 veces, respectivamente.

La proporcionalidad de la dosis de estrógenos y acetato de medroxiprogesterona fue evaluada al combinar datos farmacocinéticos de otros dos estudios que totalizaban 61 mujeres posmenopáusicas saludables. Se administraron dosis de estrógenos conjugados únicas 2 x 0,3 mg, 2 x 0,45 mg o 2 x 0,625 mg solas o en combinación con dosis de acetato de medroxiprogesterona de 2 x 1,5 mg o 2 x 2,5 mg. La mayoría de los componentes del estrógeno demostraron proporcionalidad de dosis; no obstante, varios componentes del estrógeno no lo hicieron. Los parámetros farmacocinéticos del acetato de medroxiprogesterona aumentaron de manera proporcional a la dosis.

Distribución

La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo y generalmente se encuentran en mayor concentración en los órganos diana de las hormonas sexuales. Los estrógenos circulan en la sangre mayormente ligados a la globulina ligada a la hormona del sexo (GLHS) y a la albúmina.¹³² El MPA está ligado en aproximadamente un 90 por ciento a las proteínas plasmáticas, pero no está ligado a la GLHS.^{133,134}

Metabolismo

Los estrógenos exógenos se metabolizan de la misma manera que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. Estas transformaciones tienen lugar principalmente en el hígado. El estradiol es convertido de manera reversible a estrona y ambos pueden ser convertidos a estriol, que es el principal metabolito urinario. Los estrógenos también soportan la recirculación enterohepática mediante la conjugación sulfática y glucurónida en el hígado, la secreción biliar de los conjugados al intestino y la hidrólisis en las vísceras seguida por la reabsorción. En las mujeres posmenopáusicas, una proporción significativa de los estrógenos circulantes existe como conjugados sulfáticos, especialmente el sulfato de estrona, que sirve como reservorio circulante para la formación de estrógenos más activos.¹³⁵ El metabolismo y la eliminación de MPA ocurren principalmente en el hígado mediante la hidroxilación, con conjugación subsiguiente y eliminación en la orina.^{136,137}

Eliminación

El estradiol, la estrona y el estriol se excretan en la orina, junto con los conjugados glucurónidos y sulfáticos.¹³⁸ La mayoría de los metabolitos de MPA se excretan como conjugados glucurónidos, con solo cantidades menores excretadas como sulfatos.¹³⁹

Poblaciones especiales

No se realizaron estudios farmacocinéticos en poblaciones especiales, incluidas pacientes con deterioro renal o hepático.

19. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

19.1 Lista de excipientes

Cada gragea de color rosado pálido contiene: Excipientes: barniz farmacéutico, celulosa microcristalina, cera carnauba, dióxido de titanio, estearato de magnesio vegetal, lactosa monohidrato, macrogol 20.000, macrogol 8.000, talco, monooleato de glicerilo, óxido de hierro rojo, polividona K29/32, sucrosa, sulfato de calcio anhidro, c.s.

Cada gragea de color rosado contiene: Excipientes: barniz farmacéutico, carmín extracto de cochinilla, celulosa microcristalina, cera carnauba, dióxido de titanio, estearato de magnesio vegetal, lactosa monohidrato, macrogol 20.000, macrogol 8.000, monooleato de glicerilo, Povidona k-29/32, sucrosa, sulfato de calcio anhidro, talco, c.s.

19.2 Condiciones de almacenamiento

Almacenar a no más de 25 °C

19.3 Período de Eficacia

24 Meses

Para mayor información , se puede contactar con :

Laboratorios Wyeth LLC.

Teléfono 02-22412035

Documento Referencia utilizado para la actualización CDS Versión 7.0

20. REFERENCIAS

1. The Board of The International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2007 Jun;10(3):181-194.
2. The Board of The International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2007 Jun;10(3):181-194.
3. Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Contraindication: Hereditary or acquired thrombophilias..
4. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999;353:1167-1173.
5. Rossouw JE, Cushman M, Greenland P, et al. Inflammatory, lipid, thrombotic, and genetic markers of coronary heart disease risk in the Women's Health Initiative Trials of hormone therapy. *Arch Intern Med*. 2008;168(20):2245-2253.
6. Shifren JL, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause. *Obstet Gynec*. 2010;115(4):839-855.
7. Justificación para una decisión de etiquetado de seguridad para los estrógenos conjugados: Cáncer de ovario, 01-ago.-2007.
8. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-1580.
9. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: The Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2006;166:357-365.
10. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-3253.
11. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006;113:2425-2434.
12. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med*. 2006;166:772-780.
13. Generalidades clínicas en respaldo de las revisiones de las fichas técnicas de los productos de terapia hormonal que contienen estrógeno, 14-Abr-2011.
14. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: The Women's Health Initiative: A randomized trial. *JAMA*. 2003;289(20):2673-2684.

15. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465-1477.
16. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006;113:2425-2434.
17. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465-1477.
18. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006;113:2425-2434.
19. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465-1477.
20. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: The Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2006;166:357-365.
21. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):49-57.
22. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-1580.
23. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med*. 2006;166:772-780.
24. Kirwan JF, Tsaloumas MD, Vinall H, et al. Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. *Eye*. 1997;11(1):53-56.
25. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Archives of Ophthalmology*. 1996;114(5):545-554.
26. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Chambers, WA. Section 7 Hormones and Agents Affecting Hormonal Mechanisms. En: **DRUG-INDUCED OCULAR SIDE EFFECTS**. 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health Science Books; 2008:169-180.
27. Murray DC, Christopoulou D, Hero M. Combined central retinal vein occlusion and cilioretinal artery occlusion in a patient on hormone replacement therapy. *British Journal of Ophthalmology*. 2000;84(5):549-550.
28. Rousso DH, Rousso IH, Karayannis V, Klearchou N, Panidis D. Inferior temporal branch of the central retinal vein thrombosis associated with short-term estradiol valerate administration. *Assisted Reproductive Technology/Andrology*. 1997;9(1-2):75-78.
29. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on

- gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1739-1748.
30. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: The Women's Health Initiative randomized trial.
 31. *JAMA*. 2003;290(13):1739-1748.
 32. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006;295(14):1647-1657.
 33. Descripción clínica. Productos de terapia hormonal que contienen estrógeno, diciembre de 2011. Cojustificación para las revisiones de las fichas técnicas (CDS).
 34. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-3253.
 35. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-3253.
 36. Chlebowski RT, Anderson G, Pettinger M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. *Arch Intern Med*. 2008;168(4):370-377.
 37. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med*. 2006;166:772-780.
 38. Documento de justificación: Prempro: la terapia hormonal menopáusica y el riesgo de cáncer de ovario.
 39. Justificación para una decisión de etiquetado de seguridad para los estrógenos conjugados: Cáncer de ovario, 01-Ago-2007.
 40. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1739-1748.
 41. Documento de justificación: Productos de ERT: Terapia posmenopáusica de reemplazo de estrógeno y riesgo de cáncer de ovario.
 42. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291(24):2947-2958.

43. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291(24):2947-2958.
44. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment on postmenopausal women: The Women's Health Initiative study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(20):2651-2662.
45. Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):546-550.
46. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med*. 2003;114(4):294-298.
47. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: A broad review for clinicians. *Arch Intern Med*. 2001;161:2417-2429.
48. Justification for a safety labeling decision for Hormone Replacement Therapy: Angioedema, 13-Jan-2010.
49. Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fert and Ster*. 2001;76(1):13-24.
50. Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fert and Ster*. 2001;76(1):13-24.
51. Tsuchiya Y, Makajima M, Tsuyoshi Y. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogen and its regulation in human. *Cancer Letters* 227(2005) 115-124.
52. El grupo redactor del estudio PEPI. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA*. 1995;273(3):199-208.
53. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349(6):523-534.
54. Brownley KA, Hinderliter AL, West SG, et al. Cardiovascular effects of 6 months of hormone replacement therapy versus placebo: Differences associated with years since menopause. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;190:1052-1058.
55. Seely EW, Brosnihan KB, Jeunemaitre X, et al. Effects of conjugated oestrogen and droloxifene on the renin-angiotensin system, blood pressure and renal blood flow in postmenopausal women. *Clinical Endocrinology*. 2004;60:315-321.

56. Sumino H, Ichikawa S, Kumakura H, et al. Effects of hormone replacement therapy on office and ambulatory blood pressure in Japanese hypertensive postmenopausal women. *Hypertens Res.* 2003;26(5):369-376.
57. Tamama K, Sumino H, Ichikawa S, et al. Hormone replacement therapy causes a decrease in hepatocyte growth factor in hypertensive women. *J Hypertens.* 2003;21(6):1151-1156.
58. Ichikawa J, Sumino H, Ichikawa S, Ozaki M. Different effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on the renin-angiotensin system, plasma bradykinin level, and blood pressure of normotensive postmenopausal women. *Am J Hypertens.* 2006;19(7):744-749.
59. MacGregor A. Estrogen replacement and migraine aura. *Headache.* 1999;39:674-678.
60. MacGregor EA. Estrogen replacement and migraine. *Maturitas.* 2009;63:51-55.
61. Generalidades clínicas en respaldo de las revisiones de las fichas técnicas de los productos de terapia hormonal que contienen estrógeno, 14-Abr-2011.
62. Karosi T, Sziklai I. Etiopathogenesis of otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:1337-1349.
63. Horner KC. The effect of sex hormones on bone metabolism of the otic capsule – an overview.
64. *Hearing Research.* 2009; 252:56–60.
65. Documento de justificación: Conjugated Equine Estrogens (CEE); CEE/Medroxyprogesterone Acetate; CEE/Medrogestone; CEE/Norgestrel: Hepatic hemangiomas.
66. Documento de justificación: Conjugated estrogens and conjugated estrogens with medroxyprogesterone (MPA): Hypocalcemia, 03-Jul-2001.
67. Documento de justificación: Conjugated Estrogens and Conjugated Estrogens with Medroxyprogesterone (MPA): Hypothyroidism, 03-Jul-2001.
68. Gardner DK, Rayburn WF. Drugs in Breast Milk. En: *Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology.* Connecticut, USA: Appleton-Century-Crofts. 1982:175-196.
69. Documento de justificación: Conjugated Estrogens and Conjugated Estrogens with Medroxyprogesterone (MPA): Pediatric use, 03-Jul-2001.
70. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353:1167-1173.
71. Rossouw JE, Cushman M, Greenland P, et al. Inflammatory, lipid, thrombotic, and genetic markers of coronary heart disease risk in the Women's Health Initiative Trials of hormone therapy. *Arch Intern Med.* 2008;168(20):2245-2253.

72. GMR-21811. Una evaluación farmacocinética de Premarin® y el acetato de medroxiprogesterona después de la administración concomitante en mujeres posmenopáusicas: informe final.
73. Satoh T, Manukata H, Fujita K, et al. Studies on the interactions between drug and estrogen. II. On the inhibitory effect of 29 drugs reported to induce gynecomastia on the oxidation of estradiol at C-2 or C-17. *Biol Pharm Bull.* 2003;26:695-700.
74. Satoh T, Fujita K, Manukata H, et al. Studies on the interactions between drugs and estrogen: Analytical method for prediction system of gynecomastia induced by drugs on the inhibitory metabolism of estradiol using *escherichia coli* coexpressing human CYP3A4 with human NADPH-cytochrome P450 reductase. *Analytical Biochemistry.* 2000;286:179-186.
75. Annas A, Carlström K, Alván G. The effect of ketoconazole and diltiazem on oestrogen metabolism in postmenopausal women after single dose oestradiol treatment. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56:334-336.
76. Van Deijk WA, Blijham GH, Mellink WA, Meulenberg PM. Influence of aminoglutethimide on plasma levels of medroxyprogesterone acetate: its correlation with serum cortisol. *Cancer Treatment Reports.* 1985;69(1):85-90.
77. Halpenny O, Bye A, Cranny A, Feely J, Daly PA. Influence of aminoglutethimide on plasma levels of medroxyprogesterone acetate. *Med Oncol & Tumor Pharmacother.* 1990;7(4):241-247.
78. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Hormone biosynthesis, metabolism, and mechanism of action (Chap. 2). En: Mitchell C, editor. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 6th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. 45.
79. Nota de portada para respaldar la ficha técnica central: Determinación de frecuencias, 13-Jun-2008.
80. Justificación para una decisión de etiquetado de seguridad para los estrógenos conjugados/el acetato de medroxiprogesterona: colitis isquémica, 12-Mar-2009.
81. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353:1167-1173.
82. Rossouw JE, Cushman M, Greenland P, et al. Inflammatory, lipid, thrombotic, and genetic markers of coronary heart disease risk in the Women's Health Initiative Trials of hormone therapy. *Arch Intern Med.* 2008;168(20):2245-2253.
83. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292(13):1573-1580.
84. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292(13):1573-1580.
85. Documento de justificación: Products Containing Conjugated Equine Estrogens: Superficial thrombophlebitis.

86. Hulley S, Furberg C, Barrett-Conner E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):58-66.
87. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-3253.
88. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: The Women's Health Initiative randomized trial.
89. *JAMA*. 2003;290(13):1739-1748.
90. Documento de justificación: Productos de ERT: Terapia posmenopáusica de reemplazo de estrógeno y riesgo de cáncer de ovario.
91. Documento de justificación: Products Containing Conjugated Equine Estrogens: Fibrocystic breast changes.
92. Justificación para una decisión de etiquetado de seguridad para los estrógenos conjugados/el acetato de medroxiprogesterona: meningioma benigno, 17-Mar-2009.
93. Documento de justificación: Conjugated Equine Estrogens (CEE); CEE/Medroxyprogesterone Acetate; CEE/Medrogestone; CEE/Norgestrel: Hepatic hemangiomas.
94. Documento de justificación: Conjugated Equine Estrogens and Conjugated Equine Estrogens plus Progestin: Angioedema, 19-Sep-2002.
95. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349(6):523-534.
96. Documento de justificación: Conjugated Estrogens (all combinations): Increased triglycerides.
97. Justificación para una decisión de etiquetado de seguridad para Premarin (Estrógenos conjugados): sobredosis, 21- de septiembre de -2006.
98. Komm BS, Bodine PVN. Regulation of bone cell function by estrogens. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. 2nd ed. *Academic Press*: 2001:305-337.
99. Harris HA. Estrogen receptor- β : Recent lessons from in vivo studies. *Molecular Endocrinology*. 2007;21:1-13.
100. GMR-38605, Version 1.1. A prospective, double-blind, randomized study of the safety and efficacy of lower doses of Premarin and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women: Interim report. 23-May-2000.
101. GMR-38605, Version 1.1. A prospective, double-blind, randomized study of the safety

- and efficacy of lower doses of Premarin and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women: Interim report. 23-May-2000.
102. CSR-41303, Version 1.0. A prospective, double-blind, randomized study of the safety and efficacy of lower doses of Premarin and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women: Final report. 05-Jun-2001.
 103. CSR-41303, Version 1.0. A prospective, double-blind, randomized study of the safety and efficacy of lower doses of Premarin and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women: Final report. 05-Jun-2001.
 104. CSR-41303, Version 1.0. A prospective, double-blind, randomized study of the safety and efficacy of lower doses of Premarin and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women: Final report. 05-Jun-2001.
 105. CSR-41303, Version 1.0. A prospective, double-blind, randomized study of the safety and efficacy of lower doses of Premarin and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women: Final report. 05-Jun-2001.
 106. CSR-41303, Version 1.0. A prospective, double-blind, randomized study of the safety and efficacy of lower doses of Premarin and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women: Final report. 05-Jun-2001.
 107. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465-1477.
 108. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349(6):523-534.
 109. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349(6):523-534.
 110. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465-1477.
 111. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: The Women's Health Initiative: A randomized trial. *JAMA*. 2003;289(20):2673-2684.
 112. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-1580.
 113. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-1580.
 114. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-3253.

115. Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350(10):991-1004.
116. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;290(13):1739-1748.
117. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;290(13):1739-1748.
118. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;290(13):1729-1738.
119. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;290(13):1729-1738.
120. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;290(13):1729-1738.
121. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;290(13):1729-1738.
122. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297(13):1465-1477.
123. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297(13):1465-1477.
124. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297(13):1465-1477.
125. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297(13):1465-1477.
126. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;289(24):3243-3253.
127. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292(13):1573-1580.

128. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465-1477.
129. Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350(10):991-1004.
130. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1729-1738.
131. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465-1477.
132. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment on postmenopausal women: The Women's Health Initiative study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(20):2651-2662.
133. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment on postmenopausal women: The Women's Health Initiative study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(20):2651-2662.
134. CSR-56298, Version 1.0. A single-dose bioavailability study of a new formulation of Premarin (0.625 mg) compared with a reference tablet in healthy postmenopausal women: Final report. 31-Jan-2005.
135. Bhavnani BR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of conjugated equine estrogens: Chemistry and metabolism. *Proc Soc Exper Biol Med*. 1998;217:6-16.
136. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: Influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8(Suppl 1):3-63.
137. Stanczyk FZ. Pharmacokinetics and potency of progestins used for hormone replacement therapy and contraception. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2002;3:211-224.
138. Bhavnani BR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of conjugated equine estrogens: Chemistry and metabolism. *Proc Soc Exper Biol Med*. 1998;217:6-16.
139. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: Influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8(Suppl 1):3-63.
140. Stanczyk FZ. Pharmacokinetics and potency of progestins used for hormone replacement therapy and contraception. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2002;3:211-224.
141. Johnson RN, Masserano RP, Kho BT, Adams WP. Steady-state urinary excretion

method for determining bioequivalence of conjugated estrogen products. *J Pharmaceut Sci.* 1978;67(9):1218-1224.

142. Emery MG. Estrogens and progestins. En: Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M, eds. *Metabolic Drug Interactions*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:511-528.