

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TOTELLE® CONTINUO 1/0,125 GRAGEAS**

1. MARCA REGISTRADA

TOTELLE CONTINUO 1/0,125 GRAGEAS

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gragea azul 17 β -estradiol (como hemihidrato) 1 mg y 0,125 mg de trimegestona hemihidrato correspondiente a 1 mg de 17- β -estradiol.

Excipientes ver sección 16.1. Lista de excipientes.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Grageas

4. INDICACIONES

TOTELLE® CONTINUO es una terapia de reemplazo hormonal (TRH), indicada para el tratamiento de los síntomas de la deficiencia de estrógenos, en mujeres postmenopáusica que aún tienen su útero.

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

Prevención de la osteoporosis

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 hormonal (TRH) deben ser siempre cuidadosamente evaluados teniendo en cuenta la aparición de riesgos con la continuación

del tratamiento (véase “Advertencias”). 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

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

Para uso oral

El tratamiento consiste en un ciclo de administración de 28 días que se inicia con una gragea diaria de 17- β -estradiol y trimegestona.

Las grageas deberán ingerirse con agua en forma completa. Durante o entre las comidas.

Las mujeres que no están recibiendo terapia de reemplazo hormonal o aquellas que recibían terapia de reemplazo hormonal combinada, el tratamiento podría comenzar el día que le sea conveniente. En mujeres que se cambian de un régimen de terapia de reemplazo hormonal secuencial, el tratamiento debería comenzar el día siguiente a que se complete el régimen.

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, no se puede dar recomendaciones de dosis para estos pacientes. (ver 4.4 advertencias especiales y precauciones).

Posología en mujeres con insuficiencia hepática: El tratamiento está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas agudas o crónicas (ver sección 4.3 contraindicaciones).

Omisión de grageas: Si se omite una gragea, deberá tomarse antes de que pasen 12 horas a partir del momento en que normalmente se toma. De otro modo, deberá descartarse la gragea y tomar al día siguiente la dosis habitual. Si se toma inadvertidamente una dosis extra, al día siguiente deberá tomarse de todos modos la dosis habitual.

6. CONTRAINDICACIONES

- Cáncer de mama conocido o sospechado, o antecedentes de cáncer de mama.
- Neoplasia dependiente de estrógenos conocida o sospechada (p. ej.: cáncer de endometrio).
- Sangrado genital no diagnosticado.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Tromboembolismo venoso idiopático actual o previo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente.
- Enfermedad hepática aguda o crónica o antecedentes de enfermedad hepática, con persistencia de pruebas hepáticas elevadas.
- Embarazo conocido o sospechado (véase sección 9. Embarazo)
- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los ingredientes.

7. ADVERTENCIAS

7.1 GENERALES

La terapia hormonal ha sido asociada con un mayor riesgo de determinados tipos de cáncer y enfermedades cardiovasculares.

No debe iniciarse o continuarse la terapia de reemplazo hormonal para prevenir enfermedades cardiovasculares o demencia.

Los beneficios y riesgos de la TRH deben ser siempre cuidadosamente evaluados, teniendo en cuenta la aparición de riesgos con la continuación del tratamiento. 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.

7.2 Riesgo cardiovascular

La TRH ha sido asociada con una mayor riesgo de eventos cardiovasculares tales como infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular, así como también trombosis venosa y embolia pulmonar (EP) (tromboembolia venosa).

La terapia de reemplazo estrogénica (TRE) ha sido asociada con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y trombosis venosa profunda (TVP).¹

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

Accidente cerebrovascular

En el subestudio de estrógeno más progestágenos de WHI (ver sección 14. Eficacia Clínica) se informó de un mayor riesgo estadísticamente significativo de accidentes cerebrovasculares en mujeres que recibieron la combinación de estrógenos/progestágenos comparado con mujeres que recibieron placebo (31 vs. 24 por 10.000 personas-año). El aumento del riesgo se demostró después del primer año y persistió.²

En el subestudio de estrógenos solo de la WHI, se informó de un mayor riesgo estadísticamente significativo de accidentes cerebrovasculares en mujeres que recibieron estrógenos solos comparados con mujeres que recibieron placebo (45 vs. 33 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo se demostró en el primer año y persistió.²

Enfermedad Coronaria

En el subestudio de estrógenos más progestágenos de WHI, se reportó un aumento no estadísticamente significativo de eventos coronarios (CHD) (definido como infarto de miocardio no fatal, infarto de miocardio silente o muerte, debido a lal CHD) en mujeres que recibieron la combinación de estrógenos más progestágenos comparado con las mujeres que recibieron placebo (39 vs. 33 por 10.000 personas-años). Un aumento del riesgo relativo fue demostrado en el primer año, y una tendencia a disminuir el riesgo relativo fue reportado en el segundo al quinto año.⁴

En el subestudio de estrógenos solos de la WHI no se reportó un efecto general sobre eventos coronarios en mujeres que recibieron estrógenos solos comparado con placebo.

En mujeres posmenopáusicas con enfermedad cardíaca documentada (n=2.763, edad promedio 66,7 años) un estudio clínico controlado de prevención secundaria del tratamiento de enfermedad cardiovascular (Estudio del corazón y reemplazo de estrógenos y progestina; HERS) el tratamiento con estrógenos conjugados equinos más acetato de medroxiprogesterona por vía oral no demostró beneficios cardiovasculares. Durante un seguimiento promedio de 4,1 años, el tratamiento con estrógenos conjugados equinos más

acetato de medroxiprogesterona por vía oral no redujo la tasa total de eventos coronarios (CHD) en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria establecida. Hubo más eventos coronarios (CHD) en el grupo tratado con hormonas que en el grupo tratado con placebo en el primer año, pero no durante los años subsiguientes.

Del estudio HERS original, 2.321 mujeres consintieron en participar en un estudio abierto de extensión de HERS, HERS II. El seguimiento promedio en HERS II fue de 2,7 años, o sea un total de 6,8 años para todo el estudio. La incidencia de eventos coronarios fue similar entre las mujeres tratadas con hormonas y las que recibieron placebo en HERS, HERS II y en forma global.⁶

Tromboembolismo venoso

Los estudios epidemiológicos revelaron un mayor riesgo de tromboembolia venosa en las pacientes tratadas con TRE/TRH sin factores predisponentes. También indicaron que en las mujeres sanas que no empleaban TRE/TRH el riesgo fue de alrededor de 1 caso cada 10.000 mujeres por año, mientras que en las tratadas, aumentó a 2-3 casos cada 10.000 mujeres por año. El aumento del riesgo sólo se observó en las usuarias actuales de TE/TH y no persistió en las pacientes tratadas con anterioridad. El riesgo aparentemente fue mayor en el primer año de tratamiento y luego disminuyó. Estos hallazgos fueron similares para las dosis orales y transdérmicas comúnmente empleadas con un posible efecto dosis-dependiente sobre el riesgo.

En el subestudio de WHI con estrógenos más progestágenos, se observó una incidencia estadísticamente significativa 2 veces mayor de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), en las mujeres tratadas con la combinación de estrógenos/progestágenos, en comparación con las que recibieron placebo (35 vs. 17 por 10.000 personas-año). También se demostró un aumento estadísticamente significativo en el riesgo tanto de trombosis venosa pulmonar (26 vs. 13 por 10.000 personas-año) como de embolia pulmonar (18 vs. 8 por 10.000 personas-año). El aumento en el riesgo de TEV se observó durante el primer año y persistió.⁷

En el subestudio de WHI con estrógenos solos, se registró un aumento del riesgo de tromboembolia venosa en las mujeres tratadas con estrógenos conjugados (30 vs. 22 por 10.000 persona-año), sin embargo, sólo el riesgo aumentado de trombosis venosa profunda alcanzó significación estadística (23 vs. 15 por 10.000 personas-año). El aumento del riesgo de tromboembolia venosa se observó durante los primeros dos años.

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

Los factores de riesgo reconocidos de tromboembolia venosa incluyen, entre otros, antecedentes personales o familiares de tromboembolia venosa, obesidad y lupus eritematoso sistémico.⁸

7.3 Tumores malignos

Cáncer de mama

En algunos estudios, la TRH ha sido asociada con un mayor riesgo de cáncer de mama.

En el subestudio con estrógenos más progestágenos, después de un seguimiento promedio de 5,6 años, el subestudio WHI reportó un mayor riesgo de cáncer invasivo de mama (RR 1,24, ICn del 95 % de 1,01-1,54); el cáncer mama invasivo de mama fue más y diagnosticado en etapas más avanzadas en el grupo de tratamiento activo que en el grupo placebo. El riesgo absoluto fue de 41 vs. 33 casos por 10.000 personas-años, para estrógenos más progestágenos comparado con placebo, respectivamente. En raras ocasiones se observó metástasis y sin diferencias aparentes entre los grupos. Tampoco se observaron diferencias entre los grupos en los otros factores de pronóstico tales como subtipo histológico, grado y estado del receptor hormonal.⁹

En el subestudio de WHI con sólo estrógenos, luego de un seguimiento promedio de 7,1 años, el tratamiento con estrógenos conjugados equinos (0,625 mg por día) no estuvo asociado con un mayor riesgo de cáncer invasivo de mama (RR 0,80 ICn del 98% de 0,62-1,04).¹⁰

Los estudios epidemiológicos (no necesariamente con TOTELLE) informaron de un mayor riesgo de cáncer de mama en las mujeres tratadas con estrógenos o con combinaciones de estrógenos y progestágenos como TRH durante varios años. Este mayor riesgo aumenta con la duración de la TRH y parece retornar al valor basal en el transcurso de alrededor de 5 años después de suspender el tratamiento. Estos estudios también indican que el riesgo de cáncer de mama es mayor y se evidencia antes con el tratamiento combinado de estrógenos y progestágenos en comparación con el empleo de estrógenos solos.

Otro estudio de cohortes (el Million Women Study) en mujeres tratadas con distintos tipos de tratamientos hormonales indicó, con significación incierta, un mayor riesgo relativo de mortalidad por cáncer de mama en las usuarias que en las no usuarias.⁶

Los estudios que evaluaron diversas formulaciones de TRH no demostraron variaciones significativas en el riesgo relativo de cáncer de mama entre las formulaciones, independientemente de los componentes de estrógenos/progestágenos, dosis, regímenes o vías de administración.

Según los datos de los estudios epidemiológicos, se estima que alrededor de 32 mujeres de cada 1000 que nunca emplearon TH se les diagnosticará cáncer de mama entre los 50 y 65 años. Se estima que, entre las 1000 mujeres tratadas con estrógenos solos a partir de los 50 años de edad durante 5 y 10 años, el número de casos adicionales de cáncer de mama a la edad de 65 años será de 1,5 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0-3) y 5 (IC 95 %, 3-7), respectivamente. El número correspondiente para las mujeres que utilizan combinaciones de estrógenos y progestágenos será de 6 (IC 95 %, 5-7) y 19 (IC 95 %, 18-20), respectivamente.

Se ha informado que el tratamiento con estrógenos más progestágenos aumenta el resultado de mamografías anormales que necesitan evaluación ulterior.

Todas las mujeres deberán efectuarse un examen de mamas anual por el médico y realizarse ellas mismas autoexámenes de mamas mensuales. Además, las mamografías deberán practicarse en base a la edad de la paciente, factores de riesgo y resultado de las mamografías anteriores.

Cáncer de endometrio

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

No existe evidencia de que el empleo de estrógenos naturales presente un perfil de riesgo de neoplasia endometrial diferente al de los estrógenos sintéticos en dosis equivalentes de estrógenos. El agregado de un progestágeno a la estrogenoterapia ha demostrado reducir el riesgo de hiperplasia endometrial, que puede ser un precursor del cáncer de endometrio (veáse sección 8.6 Agregado de un progestágeno en mujeres sin histerectomía).

En un subestudio de WHI no se observó aumento del riesgo de cáncer de endometrio después de un período promedio de 5,6 años de tratamiento con la combinación de estrógenos y progestágenos en comparación con el placebo.¹¹

Es importante la vigilancia clínica de las pacientes que toman combinaciones de estrógenos u

y progestágenos. Deberán adoptarse medidas diagnósticas adecuadas, incluyendo biopsia de endometrio cuando estuviera indicada, para descartar neoplasias en aquellos casos de sangrado vaginal anormal no diagnosticado persistente o recurrente.

Cáncer de ovario

En algunos estudios epidemiológicos, se asoció el empleo de productos con estrógenos únicamente, en particular durante 10 o más años, con un mayor riesgo de cáncer de ovario. Estas asociaciones no se hallaron en otros estudios epidemiológicos. El análisis de los datos del WHI indicó que el tratamiento con estrógenos más progestágenos puede aumentar el riesgo de cáncer de ovario.^{11,12}

7.4 Demencia

En el Estudio de memoria de la Iniciativa de salud de la mujer (Women's Health Initiative Memory Study-WHIMS), un subestudio de WHI, se distribuyó en forma aleatoria a una población de 4.532 mujeres entre 65 a 79 años para recibir estrógenos conjugados equinos más acetato de medroxiprogesterona (0,625 mg/2,5 mg) o placebo. En una segunda población participante del WHIMS se distribuyeron al azar 2.947 mujeres con histerectomía, entre 65 y 79 años, para recibir estrógenos conjugados equinos más acetato de medroxiprogesterona (0,625 mg/2,5 mg) o placebo. Luego de un seguimiento promedio de 4 años, se observó un riesgo relativo de demencia probable de 2,05 (IC del 95% de 1,21-3,48) en el grupo tratado con estrógenos más progestágenos en comparación con el grupo de placebo. En el grupo de estrógenos solos, luego de un seguimiento promedio de 5,2 años, se observó un riesgo relativo de demencia probable de 1,49 (IC 95% de 0,83-2,66) en comparación con el placebo. Al combinarse los datos de ambas poblaciones de acuerdo con el protocolo de WHIMS, el riesgo relativo total informado de demencia probable fue de 1,76 (IC 95% de 1,19-2,60).

Debido a que el estudio se realizó en mujeres entre 65-79 años, se desconoce si estos hallazgos se aplican a las mujeres posmenopáusicas más jóvenes (véase sección 10, Empleo en Geriatría).^{13,14}

7.5 Efectos durante el embarazo

No deben administrarse estrógenos/progestágenos durante el embarazo (véase sección 6. Contraindicaciones y sección 9. Embarazo).

7.6 Colecistopatía

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

7.7 Anormalidades visuales

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

8. PRECAUCIONES

8.1 Examen físico

Antes de iniciar o reanudar la TRE/TRH, se deberá efectuar una historia clínica personal y familiar completa y realizar un completo examen general y ginecológico regido por las contraindicaciones y advertencias. Antes de iniciar el tratamiento deberá descartarse el embarazo.

Se recomiendan controles periódicos durante el tratamiento, adaptados en tipo y frecuencia a cada paciente. En las mujeres tratadas con TRE/TRH, deberá realizarse a intervalos regulares una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios del tratamiento.

8.2 Retención hídrica

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

8.3 Hipertrigliceridemia

Se recomienda precaución en pacientes con hipertrigliceridemia preexistente dado que con la estrogenoterapia se han informado casos aislados de una marcada elevación de los triglicéridos en plasma y consecuente pancreatitis en esta población. Durante la terapia de reemplazo hormonal o estrogénico, deberá mantenerse estrecho seguimiento de las pacientes con hipertrigliceridemia preexistente.

8.4 Disfunción hepática

En pacientes con disfunción hepática, los estrógenos/progestágenos pueden metabolizarse en forma deficiente.

8.5 Antecedentes de ictericia colestásica

Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de ictericia colestásica asociada con el empleo previo de estrógenos o con el embarazo y, en caso de recurrencia de la enfermedad suspender la medicación.

8.6. Agregado de progestágeno en mujeres sin histerectomía

Los estudios del agregado de un progestágeno durante 10 o más días a un ciclo de administración de estrógenos o en un régimen continuo diario con estrógenos demostraron una menor incidencia de hiperplasia de endometrio que con la administración de sólo estrógenos. La hiperplasia endometrial puede ser un precursor del cáncer de endometrio.

En un subestudio de WHI no se observó aumento del riesgo de cáncer de endometrio después de un período promedio de 5,2 años de tratamiento con la combinación de estrógenos y progestágenos en comparación con el placebo.

Sin embargo, los posibles riesgos que podrían estar asociados con la inclusión de progestágenos al tratamiento estrogénico, en comparación con el régimen de estrógenos solos, incluyen: (a) mayor riesgo de cáncer de mama (véase sección 7.3. Cáncer de mama); (b) efectos adversos sobre el metabolismo de las lipoproteínas (por ejemplo, disminución de HDL, elevación de LDL) y (c) disminución de la tolerancia a la glucosa.

8.7 Hipertensión

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

8.8 Exacerbación de otros estados

La terapia hormonal/estrogénico puede provocar exacerbación del asma, epilepsia, migraña, diabetes mellitus con o sin compromiso vascular, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos¹⁵ y, en consecuencia, deberá emplearse con precaución en mujeres con dichas afecciones.

La estrogenoterapia/hormonoterapia pueden exacerbar la endometriosis.

8.9 Hipocalcemia

Los estrógenos deberán administrarse con precaución en pacientes con severa hipocalcemia.¹⁶

8.10 Hipotiroidismo

Las pacientes bajo tratamiento de reemplazo hormonal tiroideo podrán requerir mayores dosis de hormonas tiroideas a los efectos de mantener los niveles de hormonas tiroideas libres dentro del límite aceptable.¹⁷ (véase sección 12. Interacciones con pruebas de laboratorio).

8.11 Controles de laboratorio

La administración de estrógenos debe estar dirigida, en general, por la respuesta clínica con la dosis más baja posible para el alivio de los síntomas y no por los controles de laboratorio.

8.12 Hemorragia uterina

Algunas pacientes pueden presentar hemorragia uterina anormal (véase sección 7.3. Cáncer de endometrio).

9. EMBARAZO Y LACTANCIA

TOTELLE CONTINUO no debe ser usado durante el embarazo y la lactancia (ver Sección 6, CONTRAINDICACIONES). Si ocurre embarazo mientras esté tomando TOTELLE CONTINUO el tratamiento debe ser discontinuado rápidamente.

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. El potencial riesgo para el humano es desconocido. Los resultados de los estudios epidemiológicos a la fecha no indican un efecto teratogénico cuando la mujer embarazada se expone inadvertidamente a la combinación estrógeno/progestina.

10. EMPLEO EN GERIATRIA

Del total de mujeres incluidas en el subestudio del estudio Women's Health Initiative (WHI) con estrógenos equinos conjugados combinados con acetato de medroxiprogesterona, el 44% (n=7320) tenía 65 o más años, mientras que el 6,6% (n=1095) tenía 75 o más años. No se observaron diferencias significativas en los riesgos relativos entre las mujeres de 65 o más años y las mujeres más jóvenes. Se observó un mayor riesgo relativo de accidente cerebrovascular no fatal y cáncer de mama invasivo en las mujeres de 75 o más años en comparación con mujeres más jóvenes. En las mujeres mayores de 75 años, el aumento del riesgo de accidente cerebrovascular no fatal y cáncer invasivo de mama observado en el grupo de estrógenos más progestágenos combinados en comparación con el grupo de placebo fue 75 vs 24 por 10.000 personas-años y de 52 vs 12 por 10.000 personas-años, respectivamente.¹⁸

Del total de mujeres incluidas en el subestudio del estudio WHI con estrógenos solos, el 46% (n=4943) tenía 65 o más años, mientras que el 7,1% (n=767) tenía 75 o más años. Se observó un mayor riesgo relativo (EEC vs. Placebo) de accidente cerebrovascular en las mujeres menores de 75 años en comparación con las mujeres de 75 años y mayores.¹⁹

En el estudio WHIMS, el 81% (n=2383) de 2947 mujeres con histerectomía, de 65 a 79 años, distribuidas al azar para recibir estrógenos equinos conjugados (0,625 mg diariamente) o placebo, tenía entre 65 y 74 años mientras que el 19% (n=564) tenía 75 o más años. Aproximadamente el 50% de las mujeres no había empleado TRE con anterioridad. Después de un seguimiento promedio de 5,2 años, el riesgo absoluto de desarrollar demencia probable con el tratamiento con sólo estrógenos fue de 37 casos por 10.000 personas-años en comparación con 25 casos por 10.000 personas-años con el placebo (RR 1,49, IC 95% de 0,83-2,66) (véase sección 7.4 Demencia).

En la segunda población del estudio WHIMS, que incluyó a 4.532 mujeres de 65 años y mayores, seguidas por un periodo promedio de 4 años, el 82% (n=3.729) tenía 65 a 74 años mientras que el 18% (n=803) eran 75 o más años. La mayoría de las mujeres (80%) no había empleado con anterioridad TRH. Luego del seguimiento promedio de 4 años, el riesgo absoluto de desarrollar demencia probable con estrógenos más progestágenos fue de 45 casos por 10.000 personas-años en comparación con 21 casos por 10.000 personas-años con el placebo (RR 2,05; IC del 95% 1,21-3,48) (véase sección 7.4 Demencia).¹⁴

La enfermedad de Alzheimer fue la clasificación más común de demencia probable tanto en los grupos de tratamiento como en los grupos de placebo. El 79% de los casos de demencia probable se registró en el 56% de las mujeres mayores de 70 años en el grupo de EEC y el 90% de los casos de demencia probable se registró en el 54% de las mujeres mayores de 70 años en el grupo de EEC más acetato de medroxiprogesterona (véase sección 7.4 Demencia).¹³

Al combinarse los datos de las dos poblaciones, el riesgo absoluto de desarrollar demencia probable ya sea con la TRE o la TRH fue de 41 casos por 10.000 personas-años en comparación con 23 casos por 10.000 personas-años con el placebo (RR 1,76, IC 95% de 1,19-2,60).

11. INTERACCIONES

Los estudios in vitro e in vivo demostraron que el 17 β -estradiol es parcialmente metabolizado por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores potentes de CYP3A4 tales como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de 17 β -

estradiol y, en consecuencia, reducir su efecto y/o alterar el perfil de sangrado uterino. Los inhibidores de CYP3A4, tales como cimetidina, eritromicina y ketoconazol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de 17 β -estradiol y generar efectos adversos.

Los estudios in vitro han demostrado que la trimegestona puede inhibir el citocromo P450 2C19 (CYP2C19). Si bien se desconoce su importancia clínica, la trimegestona puede elevar moderadamente la concentración plasmática de las drogas metabolizadas a través de CYP2C19, tales como citalopram, imipramina y diazepam. Estudios similares in vitro con el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que es parcialmente responsable del metabolismo de la trimegestona, han demostrado un bajo potencial de interacción. No es probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicas con sustratos de CYP3A4 (p. ej.: ciclosporina).

Se han informado bochornos y sangrado vaginal en pacientes tratadas con TRE/TRH y la hierba de San Juan. La hierba de San Juan es un inductor de las enzimas microsomaes hepáticas que teóricamente podría reducir la eficacia de la TRE/TRH.

12. INTERACCIONES CON PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y DE LABORATORIO

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

Otras proteínas transportadoras pueden estar elevadas en suero, como por ejemplo, la globulina fijadora de corticosteroides (CBG), globulina conjugadora de hormonas sexuales (SHBG) produciendo una elevación de los niveles circulantes de los corticosteroides y esteroides sexuales respectivamente. La concentración de las hormonas libres o biológicamente activas permanece inalterada. Otras proteínas plasmáticas pueden estar elevadas (angiotensinógeno/sustrato de renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

La respuesta a la metirapona puede disminuir.

13. REACCIONES ADVERSAS

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

Wyeth®

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

Clase de Sistema orgánico

Reacción adversa

Trastornos del sistema reproductor y mamas

Muy comunes	Mastodinia
Comunes	Dismenorrea; menorragia; trastornos menstruales; leucorrea
Infrecuentes	Aumento del tamaño de las mamas

Trastornos gastrointestinales

Comunes	Dolor abdominal; meteorismo
Infrecuentes	Vómitos; constipación; diarrea

Trastornos del sistema nervioso

Comunes	Cefalea
Infrecuentes	Accidente cerebrovascular; migraña; mareos

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo

Comunes	Calambres musculares; dolor en las piernas
---------	--

Trastornos psiquiátricos

Comunes	Nerviosismo; estado depresivo; demencia ^{13,14}
---------	--

Trastornos vasculares

Infrecuentes Trombosis venosa profunda o superficial; tromboflebitis; hipertensión

Trastornos generales y en el sitio de la administración

Infrecuentes Edema periférico; astenia; aumento del apetito

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Infrecuentes Acné; exantema eritematoso; prurito; alopecia; seborrea .

Trastornos hepatobiliares

Infrecuentes Colelitiasis; anormalidades en las pruebas de la función hepática

Infecciones e infestaciones

Infrecuentes Candidiasis vaginal.

Tumores benignos y malignos (incluidos quistes y pólipos)

Comunes Alteración fibroquística de mamas²⁰

Infrecuentes Cáncer de mama, hiperplasia endometrial; pólipos uterinos; aumento de tamaño de leiomiomas uterinos

Pruebas complementarias

Infrecuentes Hipertensión; Aumento de peso .

Se han informado otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento con estrógenos y progestágenos:

- Tumores benignos y malignos: cáncer de endometrio; cáncer de ovario^{11,12}; aumento de tamaño de hemangiomas hepáticos¹⁵; trastornos cardiovasculares; infarto de miocardio; trombosis vascular retiniana.
- Trastornos del sistema nervioso: exacerbación de la corea, exacerbación de la epilepsia

- Trastornos psiquiátricos: cambio en la libido
- Trastornos gastrointestinales: pancreatitis, náuseas
- Trastornos hepatobiliares: ictericia colestásica
- Trastornos del sistema inmunológico: urticaria, angioedema; reacciones anafilácticas/anafilactoideas
- Infecciones e infestaciones: vaginitis
- Trastornos metabólicos y nutricionales: intolerancia a la glucosa; exacerbación de la porfiria
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: casos aislados de cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular.
- Pruebas complementarias: triglicéridos elevados.²¹

14. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

14.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos en combinación. ATC código G03F

17 β -estradiol: El ingrediente activo, 17 β -estradiol, es química y biológicamente idéntico al estradiol humano endógeno. Sustituye la disminución de producción de estrógenos en las mujeres menopáusicas, y alivia los síntomas menopáusicos. El 17 β -estradiol previene la pérdida ósea que sigue a la menopausia o la ooforectomía.

Trimegestona: La trimegestona es un progestágeno norpregnano, con una afinidad *in vitro* por el receptor de progestágenos de cerca de 6 veces la de la progesterona. La trimegestona no tiene actividad significativa androgénica, estrogénica, mineralocorticoidea, glucocorticoidea o antiglucocorticoidea *in vivo*. Como el estradiol promueve el crecimiento del endometrio, como consecuencia el estradiol aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer. La trimegestona reduce el riesgo producido por estrógenos de la hiperplasia endometrial.

En estudio con TOTELLE CONTINUO:

- El alivio de los síntomas de la menopausia se alcanza a las primeras semanas de tratamiento.

- Del sexto ciclo en adelante la amenorrea se alcanza al menos en el 81% de las mujeres y sobre el 94% de ellas en el segundo año de tratamiento.
- Se han demostrado efectos sobre el perfil lipídico; la relevancia clínica de estos cambios es desconocida. En estudios clínicos, TOTELLE CONTINUO reduce el nivel de colesterol total, LDL, y los niveles de lipoproteínas (A) y aumenta HDL₂ así como, la relación HDL/LDL. Los niveles de triglicéridos aumentaron pero usualmente se mantuvieron dentro del rango normal.

14.2 Propiedades farmacocinéticas

17β-estradiol: Luego de la administración oral de 1 mg de 17β-estradiol en forma micronizada, se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal. Es sometido a un importante metabolismo de primer paso en el hígado y otros órganos entéricos, y alcanza concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente de 14 a 72 pg/mL dentro de las 4 a 8 horas después de una dosis única. Los estrógenos se excretan principalmente en la orina en una forma biológicamente inactiva; también se excretan en la bilis, donde se hidrolizan y reabsorben (circulación enterohepática).

Tras la administración repetida de 1 mg de 17β-estradiol cuando se coadministró con trimegestona. El 17β-estradiol se une a proteínas plasmáticas en una alta proporción (98%), principalmente en el hígado y el intestino, pero también en órganos blanco, e implica la formación de metabolitos menos activos o inactivos, incluyendo la estrona, los catecolestrogenos y varios sulfatos y glucurónidos de estrógenos.

Trimegestona: Luego de dosis orales únicas de 0,125 mg administradas bajo condiciones de ayuno a mujeres postmenopáusicas, la trimegestona se absorbe rápida y completamente, con concentraciones plasmáticas máximas de 2 a 5 ng/mL que se alcanzan en menos de 30 minutos. La biodisponibilidad absoluta después de la administración oral es aproximadamente del 100%. La vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 17 horas (rango de 7 a 37 horas). La farmacocinética de trimegestona es proporcional a la dosis dentro del intervalo de 0.0625 a 1 mg. Después dosis repetidas únicas diarias de administración de 0,125 mg el estado de equilibrio se alcanza en la tercera administración con concentraciones promedio alrededor de 0,5 ng/mL. La farmacocinética de la trimegestona tras la administración repetida puede pronosticarse a partir de la farmacocinética de dosis única.

La trimegestona y su metabolito el sulfato de trimegestona se une a las proteínas plasmáticas humanas (98%). Sobre el rango de las concentraciones alcanzadas después de la administración de las en estudios clínicos, la unión es constante y no saturable. El

volumen de distribución del estado de equilibrio después de la administración intravenosa es de 1,8 L/kg.

La trimegestona es altamente metabolizada. La vía metabólica más importante es la conjugación sulfúrica; y en menor grado la oxidación con la isoenzima CYP3A4 basada en datos *in vitro*. El sulfato de trimegestona tiene una concentración plasmática 10 veces mayor y una vida media (30 horas) que la trimegestona, pero menor en décimo que la afinidad de la trimegestona a la unión receptor progestina.

En el plasma el sulfato de trimegestona es la principal constituyente de AUC después de la administración oral de una dosis (aproximadamente 55%). La trimegestona no alterada constituye aproximadamente el 8% de AUC, mientras que el glucurónido de trimegestona y los metabolitos 1-6-hidroxilados constituyen aproximadamente 5% de AUC.

Después de la administración oral de trimegestona oral radioligada, 38% e la dosis es excretada en la orina mientras que el 54% en las heces. No hay excreción de trimegestona inalterada en la orina.

No hay diferencia en los parámetros farmacocinéticos para el 17β estradiol, trimegestona y trimegestona sulfato observados en mujeres añosas (> 65 años), comparada con mujeres postmenopáusicas más jóvenes.

En mujeres con disfunción renal de leve a moderada (clearance de creatinina > 30 mL/min/1,73 m²) no hay efectos en las concentraciones plasmáticas de 17β -estradiol, trimegestona y trimegestona sulfato.

En mujeres con disfunciones renales severas (clearance de creatinina > 30 mL/min/1,73 m²) los datos son escasos pero indican un aumento en las concentraciones plasmáticas de 17β -estradiol y del sulfato de trimegestona.

No hay estudios farmacocinéticos en mujeres con enfermedad hepática.

14.3 Datos de seguridad preclínica

17β -Estradiol: El perfil de toxicidad del estradiol se conoce bien. No hay datos preclínicos de relevancia para el prescriptor adicionales a los que se incluyen ya en otras secciones de ResCP.

Trimegestona: Estudios toxicológicos de seis meses en ratas y monos mostraron que no hay órganos blanco específico fuera de los efectos asociados a la acción progestagenomimética del compuesto.

Estudios de embriotoxicidad fueron realizados con altas dosis de trimegestona en ratas y conejos. Estudios histológicos en conejos mostraron una masculinización dosis dependiente de algunos fetos femeninos en todas las dosis testeadas. Estos efectos han sido reportados para otras progestinas y la relevancia en la observación en humanos es desconocida.

17β-Estradiol/trimegestona: En estudios a largo plazo realizados en monos, 17β-estradiol/trimegestona indujeron una hiperglicemia reversible dependiente de la dosis y del tiempo, a exposiciones que eran aproximadamente 6 o más veces mayores que las ocurridas en las mujeres. En estudios clínicos específicos con la dosis recomendada no se han encontrado efectos adversos en el metabolismo de la glucosa y de la insulina.

Estudios de carcinogénesis en ratones y ratas mostraron solo neoplasias hormono dependiente y relacionada con la dosis, un efecto reconocido por otras combinaciones estrógeno progestágenos.

15. SOBREDOSIS

No se han informada efectos adversos serios después de la intoxicación aguda con dosis altas de productos a base de estrógenos/progestágenos en niños pequeños.

La sobredosis puede provocar náuseas y vómitos y, en las mujeres, sangrado por supresión. No se conocen antídotos específicos para la sobredosis y el tratamiento, si fuera necesario, deberá ser sintomático.²²

16. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

16.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato, macrogol 8000, estearato de magensio, talco, sulfato de calcio anhidro, óxido de hierro negro E172, cera carnauba, laca aluminio (E132) FD&C azul N°2, monooleato de glicerilo, macrogol 20000, celulosa microcristalina, barniz farmacéutico, povidona, ácido esteárico, sacarosa y Dióxido de titanio E171.

16.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida

16.3 Periodo de Eficacia

2 años

16.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a no más de 25°C. No hay precauciones especiales para el almacenamiento. Manténgase fuera del alcance de los niños.

16.5 naturaleza y contenido del empaque

Las grageas se empacan en sobres blíster de cloruro de polivinilo (PVC)/polietileno (PE)/policlorotrifluoroetileno (ACLAR)/lámina de aluminio.

Cada sobre blíster contiene 28 grageas (28 x 17β-estradiol 1mg/trimegestona 0,125 mg por grageas)

El contenido del envase: 1 blister x 28 grageas

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292(13):1573-1580.
8. Justification Document: Sydtemic Lupus Erythematousus (SLE)
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Documento de justificación: Productos de ERT: Terapia posmenopáusica de reemplazo de estrógeno y riesgo de cáncer de ovario.
13. 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.
14. 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.
15. Documento de justificación: Conjugated Equine Estrogens (CEE); CEE/Medroxyprogesterone Acetate; CEE/Medrogestone; CEE/Norgestrel: Hepatic hemangiomas.
16. Documento de justificación: Conjugated estrogens and conjugated estrogens with medroxyprogesterone (MPA): Hypocalcemia, 03-Jul-2001.
17. Documento de justificación: Conjugated Estrogens and Conjugated Estrogens with Medroxyprogesterone (MPA): Hypothyroidism, 03-Jul-2001.
18. Justification Document: WHI estrogen plus progestin substudy-Data analysis from Wyeth Epidemiology, Clinical outcomes by randomization assignment: all subjects aged 50-74 year and \geq 75 years.
19. Justification Document: FDA Correspondence WHI E-alone randomized controlled trial data as of 29-Feb-2004.
20. Berek JS, editor. *Novak's Gynecology* 12th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, p. 534-6.
21. Documento de justificación: Conjugated Estrogens (all combinations): Increased triglycerides.
22. Justificación para una decisión de etiquetado de seguridad para Premarin (Estrógenos conjugados): sobredosis, 21- de septiembre de -2006.