



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ESTROGENOS CONJUGADOS

2. VIA DE ADMINISTRACION

VAGINAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Estrógenos naturales y semisintéticos, monoterapia.
Código ATC: G03CA57.

3.1. Farmacodinamia

Los estrógenos conjugados son una mezcla de estrógenos obtenidos a partir de fuentes naturales constituida por las sales sódicas de los ésteres sulfato de estrona y equilin principalmente, además de 17 alfa-dihidroequilin, 17 alfa-estradiol, 17 beta-dihidroequilin, equilenin y 17 alfa-dihidroequilenin, entre otros, en proporciones aproximadamente equivalentes a las presentes en la orina de yeguas preñadas. Se emplean como terapia de reemplazo en mujeres con estados deficitarios de estrógeno asociados a la menopausia o la ooforectomía.

Los estrógenos exógenos reproducen los mismos efectos fisiológicos de los estrógenos endógenos. El mecanismo implica la interacción con el receptor estrogénico intracelular que regula a nivel del núcleo la expresión genética de las proteínas específicas que generan la respuesta estrogénica.

Los estrógenos constituyen hormonas esenciales para el normal desarrollo y crecimiento de los órganos sexuales femeninos y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios, así como para la definición de la figura anatómica característica de la hembra, su estructura esquelética y talla corporal definitiva. Producen un incremento de la celularidad y función secretora de la mucosa cervical, el engrosamiento y cornificación de la mucosa vaginal, la proliferación del endometrio y el aumento del tono uterino. Regulan el ciclo menstrual y la secreción hipofisiaria de gonadotropinas. Ejercen un efecto anabólico débil que puede dar lugar a la retención de sodio y fluidos. Incrementan el depósito de calcio en los huesos y además, generan un efecto positivo sobre los lípidos sanguíneos disminuyendo los niveles de LDL-colesterol y aumentando los de HDL-colesterol.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras su administración intravaginal y alcanzar una concentración óptima en el sitio de acción, los estrógenos conjugados se absorben sistémicamente y generan niveles séricos pico en 6 - 7 horas.

Distribución

Se distribuyen ampliamente en el organismo y se depositan en tejido graso desde donde son posteriormente liberados con lentitud. Alcanzan concentraciones elevadas en los órganos diana de las hormonas sexuales. Se unen a proteínas plasmáticas en un 50 - 80%, difunden a la leche materna y atraviesan la barrera placentaria.

Biotransformación / Eliminación

Se metabolizan principalmente en el hígado y en menor proporción en gónadas, riñón y tejido muscular, dando lugar a conjugados sulfatos y glucurónidos inactivos que se excretan por la orina y en escasa magnitud con las heces. La isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450 participa en el proceso metabólico.

Poblaciones especiales

No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes mayores de 65 años, ni en presencia de insuficiencia hepática y/o renal.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios a largo plazo en animales con estrógenos naturales y sintéticos han demostrado un incremento en la incidencia de carcinomas en mama, cuello uterino, útero, vagina, ovarios e hígado.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la atrofia vulvar y vaginal asociada a la menopausia.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Estrógenos conjugados 0,625 mg/g - Crema vaginal

Administración cíclica de 0,5 a 2 g por vía intravaginal o tópica (según la severidad de la afección) por 3 semanas continuas, seguida por 1 semana sin medicación.

5.2. Dosis máxima

La dosis señalada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han descrito pautas especiales de dosificación para estas pacientes.

Insuficiencia hepática

El uso está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se han descrito pautas especiales de dosificación para estas pacientes.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Retirar la tapa del tubo de crema.

Enroscar la boquilla del aplicador en el extremo abierto del tubo.

Presionar suavemente el tubo desde el fondo para llenar al aplicador con la cantidad de crema indicada por el médico.

Desenroscar el aplicador del tubo.

Acostarse sobre la espalda y elevar las rodillas hacia el pecho.

Introducir suavemente el aplicador en la vagina y empujar el émbolo hacia abajo hasta vaciar toda la crema.

Retirar el aplicador de la vagina.

Lavar el aplicador y el émbolo con un jabón suave y agua tibia. No usar agua caliente ni hervir el aplicador.

En caso de olvido de una dosis, ésta debe administrarse tan pronto como se recuerde, excepto en el caso de que se recuerde en el día de la dosis siguiente. En esta situación, la dosis olvidada debe suprimirse y continuar con el esquema de dosificación habitual. Nunca deben administrarse dos dosis el mismo día.

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento más corto posible.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuencia no conocida: Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal, síndrome de cistitis.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Frecuencia no conocida: Cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cambios fibroquísticos en las mamas, cáncer de mama.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Aumento o reducción de peso, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: Depresión, nerviosismo, cambios de ánimo, irritabilidad, demencia, alteraciones (aumento o reducción) de la libido.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Cefalea, mareo, migraña, accidente cerebrovascular.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Trombosis vascular retiniana, intolerancia a los lentes de contacto.

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: Aumentos de presión arterial, infarto de miocardio.

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: Trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Exacerbación del asma, embolia pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Náuseas, vómitos, dolor abdominal, cólicos, flatulencia,

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Trastornos de la vesícula biliar, Ictericia colestásica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Prurito, cloasma, erupción, urticaria, hirsutismo, pérdida de cabello.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: Calambres musculares, artralgia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Disuria, urgencia urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: Leucorrea, sangrado o manchado, dismenorrea, secreción cervical anormal, dolor pélvico, molestias vulvovaginales en el sitio de aplicación (ardor, irritación y prurito genital), aumento de tamaño de las mamas, sensibilidad en las mamas, mastalgia, aumento de tamaño uterino por leiomiomatosis uterina, hiperplasia endometrial.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los agentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, antirretrovirales (nelfinavir, ritonavir y similares), itraconazol, fluconazol, amiodarona, ciprofloxacino y el jugo de toronja pueden disminuir el metabolismo de los estrógenos y como resultado, dar lugar a un aumento significativo de sus niveles plasmáticos y consecuentes riesgos de toxicidad. Por el contrario, inductores de CYP3A4 como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden reducir la concentración sérica de los estrógenos y comprometer su eficacia terapéutica.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No descritas con las formulaciones de administración vaginal.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) con estrógenos se ha asociado a un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos que incluyen: embolismo pulmonar, tromboflebitis, trombosis retinal, accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea e infarto de miocardio. El riesgo es mayor en mujeres con historia personal o familiar de dichas afecciones, obesidad, tabaquismo, lupus eritematoso





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

sistémico, cirugía mayor e inmovilización prolongada o estados de postración. Dada la gravedad y desfavorable pronóstico de la condición, se debe advertir a las pacientes sobre tal posibilidad e instruir las a suspender el tratamiento e informar de inmediato al médico si se presenta algún síntoma o manifestación que haga sospechar un tromboembolismo.

Existe evidencia clínica que vincula el uso de estrógenos en dosis elevadas y/o por tiempo prolongado (5 años o más) con un riesgo incrementado de cáncer de mama, endometrio y ovario.

Debido al potencial de los estrógenos para causar retención de sodio y edema, se deben usar con precaución en pacientes con condiciones que pudiesen agravarse como resultado de una retención o sobrecarga de fluidos, como asma bronquial, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca, hepática o renal.

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) puede producir exacerbación de diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, epilepsia, endometriosis, hemangiomas hepáticos, hipocalcemia, asma, porfiria y migraña. Si durante el tratamiento ocurre un empeoramiento de alguna de tales condiciones o se sospecha su aparición, deberán reevaluarse los beneficios y riesgos de la TRH y, con base en ello, la pertinencia de continuar o no el tratamiento.

En mujeres menopáusicas mayores de 65 años tratadas durante 4 años o más con estrógenos conjugados con y sin un progestágeno se ha descrito un riesgo incrementado de probable demencia. Se desconoce si dicho riesgo aplica por igual a mujeres menopáusicas de menor edad.

Se ha reportado que la crema vaginal de estrógenos conjugados puede debilitar los condones de látex.

En mujeres con hipertrigliceridemia la terapia estrogénica puede causar una mayor elevación de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y conducir a pancreatitis. Si durante el tratamiento se presentan signos o síntomas que sugieran pancreatitis, se debe discontinuar el uso de inmediato.

Debido al riesgo de hipocalcemia asociado a la terapia estrogénica, se recomienda precaución en pacientes con hipoparatiroidismo.

El uso de estrógenos conjugados aumenta de 2 a 4 veces el riesgo de colecistopatía que requiere cirugía.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En pacientes con antecedentes de ictericia colestática asociada al uso de estrógenos o al embarazo se recomienda precaución. Si durante el tratamiento se presenta colestasis se debe suspender el medicamento.

Los estrógenos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de globulinas de unión a tiroxina y en consecuencia, disminuir los niveles séricos de tiroxina libre. Por ello, en mujeres con hipotiroidismo que reciben terapia de reemplazo hormonal tiroideo podría resultar necesario incrementar la dosis. Se recomienda vigilar con frecuencia la función tiroidea en estas pacientes y en caso necesario, ajustar la dosis de tiroxina.

8.2. Embarazo

No aplica.

8.3. Lactancia

No aplica.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la formulación.

Hemorragia vaginal no diagnosticada.

Antecedentes, sospecha o certeza de cáncer de mama.

Sospecha o certeza de neoplasias estrógeno-dependientes.

Hiperplasia endometrial no tratada.

Antecedente o presencia de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda o embolia pulmonar).

Antecedentes o presencia de enfermedad tromboembólica arterial (accidente cerebrovascular o infarto de miocardio).

Disfunción o enfermedad hepática.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación con la crema vaginal de estrógenos conjugados. Las características del producto y su sitio de aplicación dificultan que ello ocurra. En casos de uso excesivo del producto se estima que los efectos resultantes de la absorción sistémica de los estrógenos no serían distintos a los reportados con la sobredosis por vía oral. En tal sentido, se han notificado casos de sobredosificación oral sin efectos clínicos de consideración en los que los síntomas más comunes incluyeron: náuseas, vómitos, sensibilidad en mamas, dolor abdominal, somnolencia, fatiga y sangrado por privación.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Vaginal.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Abril de 2023



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

