

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****CONPREMIN® CREMA AL 0,0625%  
(Estrógenos Conjugados)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CONPREMIN

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Estrógenos Conjugados

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Crema Vaginal

**4. DETALLES CLÍNICOS****4.1. Indicaciones clínicas<sup>[100]</sup>**

Tratamiento de la vaginitis atrófica y la uretritis atrófica posmenopáusicas. Cuando se prescriba exclusivamente para el tratamiento de los síntomas de la atrofia vulvovaginal, deberán considerarse los productos vaginales de aplicación tópica.

**4.2. Posología y método de administración**

Los beneficios y riesgos del tratamiento con estrógeno (TE) siempre se deben evaluar cuidadosamente, incluso la consideración de la aparición de riesgos a medida que continúa el tratamiento (consulte la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de administración, Neoplasias malignas). Los estrógenos con o sin progestinas deben prescribirse en las dosis efectivas mínimas y durante el menor tiempo posible de manera coherente con los objetivos del tratamiento y los riesgos para la mujer individual.

**Tratamiento de la vaginitis atrófica y la uretritis atrófica Posmenopáusicas<sup>[100]</sup>**

Si se prescribe un estrógeno a una mujer posmenopáusica con útero, puede ser apropiada la adición de progestina (consulte la sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de administración, Neoplasias malignas). En algunos casos, es posible que mujeres sometidas a histerectomía con antecedentes de endometriosis necesiten progestina<sup>[2]</sup> (consulte la Sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de administración, Exacerbación de otras afecciones).

En un ensayo de 52 semanas de duración con una crema vaginal de estrógenos conjugados sola (en ausencia de progestina), 0,5 g dos veces por semana o 0,5 g 3 semanas sí y 1 semana no; no hubo evidencia de hiperplasia endometrial ni de carcinoma endometrial.<sup>[3]</sup>

Considere el uso de productos vaginales tópicos cuando trate únicamente la atrofia vulvar y vaginal. <sup>[4]</sup>

Se debe elegir la menor dosis efectiva que controle la sintomatología

La administración debe ser cíclica (por ejemplo, 3 semanas con tratamiento y 1 semana sin tratamiento) y debe aplicarse solamente durante períodos cortos.

Las pacientes deben ser reevaluadas periódicamente para determinar si es necesario continuar el tratamiento de los síntomas.

Rango de la posología estándar: De 1 a 2 gramos al día, por vía intravaginal, dependiendo de la severidad de la afección.

No exceda una dosis diaria total de 4 gramos.

**Uso concomitante de progestágeno:** La adición de un progestágeno durante la administración de estrógenos reduce el riesgo de hiperplasia endometrial y de carcinoma de endometrio, los que se han asociado al uso a largo plazo de estrógenos solos. Estudios morfológicos y bioquímicos del endometrio señalan que, para producir una máxima maduración endometrial y eliminar así cualquier modificación hiperplásica, se necesitan 10 a 14 días de progestágeno agregado. Ya que el progestágeno se administra como protección frente a los cambios hiperplásticos endometriales, las mujeres histerectomizadas no necesitan esta adición.

### **Administración en niñas**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricas. El tratamiento con estrógenos en niñas prepúberes induce el desarrollo prematuro de las mamas y la cornificación vaginal y puede inducir el sangrado vaginal.

Dado que la administración de dosis altas y repetidas de estrógeno durante períodos prolongados ha demostrado acelerar el cierre epifisario, el tratamiento hormonal no debe iniciarse antes de que haya ocurrido este cierre para no afectar el crecimiento final.

La crema vaginal de EC no está indicada en niñas.

### **Administración en pacientes ancianas**

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

### Estudio de la Iniciativa de la Salud de la Mujer (WHI)

En el subestudio de estrógeno solo de la WHI (EC [0,625 mg] a diario en comparación con el placebo), hubo un riesgo relativo más elevado de apoplejía en las mujeres mayores de 65 años de edad (consulte la Sección 5.1, Propiedades farmacodinámicas, Estudios WHI).<sup>[6]</sup>

#### Estudio de Memoria de la Iniciativa de la Salud de la Mujer (WHIMS)

En el estudio WHIMS con mujeres posmenopáusicas entre 65 y 79 años de edad, hubo un aumento en el riesgo de desarrollar demencia probable en las mujeres tratadas con estrógeno solo en comparación con placebo. Se desconoce si este descubrimiento se aplica a las mujeres posmenopáusicas más jóvenes.<sup>[7]</sup> (consulte la sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de administración, Demencia” y la sección 5.1 “Propiedades farmacodinámicas, Estudio WHIM”<sup>[7]</sup>)

### **4.3. Contraindicaciones**

- Embarazo confirmado o presunto (ver sección 4.6 “Fertilidad, embarazo y lactancia”).
- Sangrado uterino anormal no diagnosticado.
- Cáncer de mama confirmado, presunto o antecedentes.<sup>[100]</sup>
- Neoplasia dependiente del estrógeno confirmada o presunta (p. ej.: cáncer endometrial, hiperplasia endometrial).
- Enfermedad tromboembólica arterial (p. ej.: apoplejía, infarto de miocardio) o tromboembolismo venoso (como trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar) activos o antecedentes.
- Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica.
- Trastornos trombofílicos confirmados (p. ej.: proteína C, proteína S o deficiencia de antitrombina).<sup>[8, 9, 10, 11]</sup>
- Hipersensibilidad a algún componente de este medicamento.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de administración**

#### **General**

La administración de la crema vaginal de EC puede producir absorción sistémica. Se deben tomar en cuenta las advertencias y precauciones asociadas al tratamiento oral con EC (consulte a continuación y la Sección 4.8 “Reacciones adversas”).

Tratamiento combinado de estrógeno y progestina: Existen riesgos adicionales o aumentados que pueden asociarse con el uso del tratamiento combinado de estrógeno y progestina en

comparación con el uso de regímenes de estrógeno solo. Estos incluyen un mayor riesgo de infarto de miocardio, embolismo pulmonar, cáncer de mama invasivo y cáncer de ovario.<sup>[12, 13, 14, 15]</sup>

### **Riesgo cardiovascular**

Se ha informado que la TE aumenta el riesgo de apoplejía<sup>[6]</sup> y trombosis venosa profunda (TVP)<sup>[16]</sup>.

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

Las pacientes que presentan riesgo de desarrollar migrañas con aura pueden estar en riesgo de apoplejías isquémicas y deben mantenerse bajo una observación cuidadosa<sup>[17]</sup>.

### Apoplejía

En el subestudio de estrógeno solo de la WHI, se informó un aumento de importancia estadística 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 en comparación con 33 por cada 10.000 mujeres-años). El aumento en el riesgo se demostró en el primer año y persistió.<sup>[6]</sup>

Los análisis de subgrupo de las pacientes de 50 a 59 años de edad indican que no hubo un aumento en el riesgo de apoplejía en las mujeres tratadas con EC (0,625 mg) en comparación con las que recibían placebo (18 en comparación con 21 por cada 10.000 mujeres-años).<sup>[18, 100]</sup>

En caso de que se presente o sospeche apoplejía, se deberá interrumpir de inmediato el tratamiento con CONPREMIN (consulte la sección 5.1 “Propiedades farmacodinámicas”).<sup>[6]</sup>

### Tromboembolismo venoso (TEV)

En el subestudio de estrógeno solo de la WHI, se informó un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) de importancia estadística (23 en comparación con 15 por cada 10.000 personas-años). Se informó un aumento en el riesgo de embolismo pulmonar (EP), aunque no alcanzó una importancia estadística. El aumento en el riesgo de tromboembolia venosa (TEV) (TVP y EP) se demostró durante los primeros dos años (30 en comparación con 22 por cada 10.000 personas-años).<sup>[16]</sup>

En caso de que se presente o sospeche de TEV, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con CONPREMIN (consulte la sección 5.1 “Propiedades farmacodinámicas”).<sup>[16]</sup>

Si se desarrollan anomalías visuales, interrumpa el tratamiento con CONPREMIN pendiente de examen si hay una pérdida repentina de la visión, ya sea parcial o completa o una aparición

repentina de proptosis, diploplía o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones vasculares retinales, suspenda el tratamiento con CONPREMIN. Se ha informado trombosis vascular retinal en pacientes que recibían estrógenos con o sin progestinas. [19, 20, 21, 22, 23, 24]

Si es factible, el tratamiento con CONPREMIN 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.

## **Neoplasias malignas**

### Cáncer de endometrio

El consumo de estrógenos sin oposición en mujeres con útero intacto ha sido asociado con un mayor riesgo de cáncer de endometrio (consulte la Sección 4.4, “Advertencias y precauciones especiales de administración, Exacerbación de otras afecciones” y la sección 5.1 “Propiedades farmacodinámicas”).

El riesgo informado de cáncer de endometrio entre usuarias de estrógenos sin oposición es aproximadamente de 2 a 12 veces mayor que en las no usuarias, y parece dependiente de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos. El mayor riesgo parece estar asociado con el consumo 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 TE. Se demostró que la adición de progestina al tratamiento posmenopáusico con estrógeno reduce el riesgo de hiperplasia endometrial, que podría ser una precursora del cáncer de endometrio (consulte la sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de administración, General). [12, 15]

Es importante realizar la vigilancia clínica de todas las pacientes tratadas con estrógeno o combinaciones de estrógeno con progestina. Deben tomarse medidas diagnósticas adecuadas para descartar la malignidad en todos los casos de sangrado uterino anormal persistente o recurrente no diagnosticado.

### Cáncer de mama

Los estudios acerca del uso de estrógenos en mujeres posmenopáusicas han informado resultados incoherentes sobre los riesgos de cáncer de mama. El estudio clínico aleatorizado más importante que proporciona información sobre este tema es la WHI (consulte la Sección 5.1, “Propiedades farmacodinámicas”). En el subestudio de estrógeno solo de la WHI, después de un promedio de 7,1 años de seguimiento, el EC (0,625 mg a diario) no fue asociado con un aumento en el riesgo de cáncer de mama invasivo. [25] Algunos estudios de observación han informado un mayor riesgo de cáncer de mama para el tratamiento de estrógeno solo después de varios años de consumo. El riesgo aumentó con la duración de la administración y pareció volver al período basal en el plazo de aproximadamente cinco años después de la suspensión del tratamiento

(solamente los estudios observacionales disponen de datos sustanciales sobre el riesgo después de la suspensión).<sup>[26, 27, 100]</sup>

Se informó que el tratamiento de estrógeno provoca un aumento de mamografías anormales que requieren evaluación adicional.<sup>[25]</sup>

### Cáncer de ovario

En algunos estudios epidemiológicos, el tratamiento de estrógeno se asoció con un aumento en el riesgo de cáncer de ovario luego de varios años de tratamiento. Otros estudios epidemiológicos no han encontrado estas asociaciones.<sup>[12]</sup>

### **Demencia**

El grupo de estrógeno solo del estudio WHIMS, un estudio complementario de la WHI que incluyó a mujeres posmenopáusicas de entre 65 a 79 años de edad, informó un riesgo relativo (RR) de probable para los estrógenos conjugados en comparación con placebo de 1,49 [RR 1,49 (95 % IC 0,83-2,66)] (consulte la Sección 5.1, “Propiedades farmacodinámicas”).<sup>[7]</sup>

Se desconoce si estos hallazgos se aplican a las mujeres posmenopáusicas más jóvenes.<sup>[7]</sup>

### **Colecistopatía**

Se informó un aumento de 2 a 4 veces en el riesgo de colecistopatía que requirió cirugía en pacientes que recibían TE.<sup>[10]</sup>

### **Hipercalcemia**

La administración de estrógenos puede provocar hipercalcemia severa en pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea. En caso de producirse, se debe interrumpir la administración del medicamento además de tomar las medidas apropiadas para reducir el nivel sérico de calcio.<sup>[28]</sup>

### **Inmune**

#### Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema, especialmente en pacientes con angioedema hereditario.<sup>[30, 31, 32, 33]</sup>

### **Retención de líquidos**

Debido a que los estrógenos pueden ocasionar cierto grado de retención de líquidos, las pacientes con patologías que puedan ser afectadas por este factor, como la insuficiencia renal o cardíaca, merecen especial observación cuando se prescriban estrógenos.<sup>[34, 35, 36, 100]</sup>

## Hipertrigliceridemia

En el estudio de Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógenos (HOPE por sus siglas en inglés), los aumentos porcentuales medios desde el punto basal en los triglicéridos séricos después de un año de tratamiento con EC de 0,625 mg, 0,45 mg, 0,3 mg y placebo fueron de 34,2; 30,2; 25,0 y 10,8, respectivamente.<sup>[37, 100]</sup>

Se debe tener precaución en 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 tratamiento de estrógeno en esta población.<sup>[38, 100]</sup>

## Función hepática deteriorada y antecedentes de ictericia colestásica

En el caso de los pacientes con antecedentes de ictericia colestásica asociada con el consumo de estrógeno en el pasado o con el embarazo, se debe tener precaución y en caso de recurrencia, se debe interrumpir el tratamiento con el medicamento. Los estrógenos pueden metabolizarse de manera deficiente en pacientes que tienen la función hepática deteriorada.<sup>[39]</sup>

## Aumento de la presión arterial

En una pequeña cantidad de informes de casos, se han atribuido aumentos sustanciales en la presión arterial durante la TE a las reacciones idiosincráticas a los estrógenos. En un ensayo clínico amplio, aleatorizado, controlado con placebo, no se observó un efecto generalizado de la TE sobre la presión arterial.<sup>[40, 41, 42, 43, 44, 45, 46]</sup>

## Exacerbación de otras afecciones

El tratamiento de estrógeno puede provocar una exacerbación de trastornos como asma, epilepsia, migraña con o sin aura,<sup>[47, 48, 49]</sup> otosclerosis,<sup>[50, 51]</sup> porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos<sup>[52]</sup> y debe prescribirse con precaución en mujeres con estas patologías.

La endometriosis puede exacerbarse con la administración del tratamiento de estrógeno. Se han informado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas luego de una histerectomía con tratamiento de estrógeno solo. En el caso de mujeres de las cuales se sabe que tienen endometriosis residual luego de una histerectomía, se debe considerar la adición de progestina.<sup>[53, 100]</sup>

## Hipocalcemia

Los estrógenos deben administrarse con precaución en pacientes con una posible predisposición a hipocalcemia severa.<sup>[54]</sup>

## Hipotiroidismo

La administración de estrógenos produce un aumento en los niveles de globulina fijadora de tiroxina (TBG). Las pacientes que dependen del tratamiento con hormona tiroidea y que reciben estrógenos podrían requerir dosis aumentadas del tratamiento de reemplazo de hormona tiroidea. Estas mujeres deben hacerse monitorear la función tiroidea para mantener sus niveles de hormona tiroidea libre en un rango aceptable. <sup>[55]</sup> (consulte la sección 4.5 “Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción”).

### Monitoreo de laboratorio <sup>[100]</sup>

La administración de estrógeno debe depender de la respuesta clínica y no de los niveles de hormona (p. ej., estradiol, FSH).

### *Preservativos de látex*

Se demostró que la crema vaginal de EC debilita los preservativos de látex. Se debe tener en cuenta la capacidad de la crema vaginal de EC de debilitar y contribuir a la rotura de preservativos, diafragmas o capuchón cervical hechos de látex o goma. <sup>[56,57]</sup>

## 4.5. Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Los datos de un estudio de interacciones medicamentosas que involucraba estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (MPA) indican que la disposición farmacocinética de ambos medicamentos no se altera cuando los medicamentos se coadministran. No se realizaron otros estudios clínicos de interacciones medicamentosas con estrógenos conjugados.

Estudios in vitro e in vivo demostraron que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores del CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los medicamentos a base de estrógenos. Los inductores del CYP3A4, tales como preparados a base de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona <sup>[100]</sup> pueden reducir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y provocar una posible reducción de los efectos terapéuticos y/o alteraciones en el perfil de sangrado uterino. Los inhibidores de CYP3A4, como cimetidina, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y el jugo de toronja <sup>[100]</sup> pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y provocar efectos secundarios.

### Interferencia con pruebas de diagnóstico de laboratorio y otras pruebas <sup>[100]</sup>

#### Interacciones de pruebas de laboratorio <sup>[100]</sup>

El aumento en el recuento de plaquetas disminuyó los niveles de antitrombina III y aumentó el antígeno plasminógeno y su actividad.

Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que resulta en un aumento de la hormona tiroidea total circulante, según se mide a través del yodo unido a proteínas (PBI), los niveles de T<sub>4</sub> por columna o por radioinmunoensayo o los niveles de T<sub>3</sub> por radioinmunoensayo. La captación de resina de la T<sub>3</sub> disminuye, lo que refleja el aumento de la TBG. Las concentraciones de T<sub>4</sub> libre y T<sub>3</sub> libre permanecen inalteradas.

Otras proteínas ligadas pueden elevarse en el suero, por ejemplo, la globulina fijadora de corticosteroides (CBG), la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) lo que produce una mayor circulación de corticosteroides y esteroides sexuales, respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas pueden reducirse.<sup>[58]</sup>

Aumento de las concentraciones de subfracciones de colesterol HDL y HDL<sub>2</sub> plasmático, disminución de las concentraciones de colesterol LDL, aumento de los niveles de triglicéridos.

Tolerancia a la glucosa deteriorada.

Puede reducirse la respuesta a la metirapona.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

COMPREMÍN no se debe utilizar durante el embarazo (consulte la sección 4.3, “Contraindicaciones”).

Si se presenta el embarazo durante la administración de COMPREMÍN, se deberá suspender de inmediato el tratamiento.<sup>[100]</sup>

##### Lactancia

No se debe administrar COMPREMÍN durante la lactancia.<sup>[59, 100]</sup>

Se sabe que la administración de estrógeno a las madres en período de lactancia reduce la cantidad y la calidad de la leche materna. Se han identificado cantidades detectables de estrógenos en la leche de madres que recibían el medicamento. Se debe tener precaución cuando se administran estrógenos a mujeres en período de lactancia.<sup>[59]</sup>

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.<sup>[100]</sup>

#### 4.8. Reacciones adversas

La administración de crema vaginal de EC puede producir absorción sistémica. Se debe tener en cuenta las reacciones adversas asociadas con el tratamiento oral de EC.

En un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de 12 semanas que evaluaba la crema vaginal de EC, 423 mujeres recibieron al menos 1 dosis de la medicación de estudio y se incluyeron en todos los análisis de seguridad: 143 mujeres en el grupo de tratamiento con crema vaginal de EC-21/7 (0,5 g de crema vaginal de EC diarios durante 21 días, y 7 días sin tratamiento), 72 mujeres en el grupo de placebo equivalente; 140 mujeres en el grupo de tratamiento con crema vaginal de EC-2 v/sem. (0,5 g de crema vaginal de EC dos veces por semana), 68 mujeres en el grupo de placebo equivalente. <sup>[75]</sup> Hubo una extensión posterior de etiqueta abierta de 40 semanas, donde 394 mujeres recibieron tratamiento con crema vaginal de EC, incluidas las pacientes que en el período basal se habían aleatorizado para recibir placebo. En este estudio no hubo diferencias estadísticamente importantes entre la crema vaginal de EC y el placebo. <sup>[3]</sup>

Las siguientes reacciones adversas se informaron con la crema vaginal de EC o bien son reacciones adversas asociadas con los estrógenos. No es posible calcular las frecuencias de estos eventos sobre basados en los datos de prescripción de la exposición de las pacientes, porque la dosis de la crema vaginal de EC varía de una paciente a la otra y el producto está disponible en todo el mundo en unidades de distintos tamaños.

**TABLA 1. TABLA DE REACCIONES ADVERSAS**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Vaginitis, incluida la candidiasis vaginal <sup>[79]</sup> ; Síndrome parecido a la cistitis
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de mama, cáncer de ovario <sup>[12]</sup> ; cambios fibroquísticos de la mama <sup>[66]</sup> ; cáncer endometrial <sup>[77]</sup> ; agrandamiento de los hemangiomas hepáticos <sup>[52]</sup> ; potenciación del crecimiento de meningioma benigno <sup>[67, 68]</sup>
Trastornos del sistema inmunológico	Urticaria, angioedema <sup>[33]</sup> ; hipersensibilidad <sup>[69]</sup> ; reacciones anafilácticas/anafilactoides
Trastornos endocrinos	Pubertad precoz <sup>[81]</sup>
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Intolerancia a la glucosa, hipocalcemia (en pacientes con afecciones preexistentes de hipocalcemia) <sup>[71]</sup>
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido; trastornos del estado de ánimo <sup>[78]</sup> ; irritabilidad <sup>[78]</sup> ; depresión; demencia <sup>[7]</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Mareos; dolor de cabeza; migraña; nerviosismo <sup>[78]</sup> ; accidente cerebrovascular/apoplejía; exacerbación de la corea <sup>[63]</sup>
Trastornos oculares	Intolerancia a los lentes de contacto; trombosis vascular

**TABLA 1. TABLA DE REACCIONES ADVERSAS**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa
	retinal
Trastornos cardíacos	Infarto de miocardio <sup>[14]</sup>
Trastornos vasculares	Embolismo pulmonar; trombosis venosa <sup>[16]</sup>
Trastornos gastrointestinales	Nauseas; vómitos; distensión abdominal; dolor abdominal Pancreatitis; colitis isquémica <sup>[62]</sup>
Trastornos hepatobiliares	Colecistopatía <sup>[65]</sup> ; ictericia colestásica
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Alopecia; cloasma/melasma; hirsutismo; prurito; erupción cutánea; eritema multiforme; eritema nodoso
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia; calambres en las piernas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Metrorragia intermenstrual/oligometrorragia, dismenorrea/dolor pélvico <sup>[76]</sup> ; mastalgia, sensibilidad, aumento del volumen, secreción mamaria; reacciones locales en el sitio de aplicación o incomodidad vulvovaginal como sensación de ardor, irritación y prurito; secreción vaginal; leucorrea <sup>[60]</sup> ; ginecomastia en hombres <sup>[61]</sup> ; aumento del tamaño de los leiomiomas uterinos; hiperplasia endometrial <sup>[77]</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema
Investigaciones	Cambios en el peso corporal (aumento o descenso); aumento de triglicéridos <sup>[73]</sup> ; aumento de la presión arterial <sup>[80]</sup>

#### 4.9. Sobredosis

Los síntomas de sobredosis de los productos que contienen estrógeno en adultos y niños pueden incluir náuseas, vómitos, sensibilidad mamaria, mareos, dolor abdominal, somnolencia/fatiga; en las mujeres puede ocurrir el sangrado por supresión. No existe un antídoto específico y si se necesita tratamiento adicional, este debe ser sintomático. <sup>[82]</sup>

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción <sup>[100]</sup>

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 estrógeno humano intracelular principal y es sustancialmente más potente que sus metabolitos, la estrona y el estriol, al nivel del receptor. <sup>[100]</sup>

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. Por ende, la estrona y la forma conjugada del sulfato, el sulfato de estrona, son los estrógenos circulantes más abundantes en las mujeres posmenopáusicas. <sup>[100]</sup>

Los estrógenos actúan mediante la unión 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 respuesta negativa. Los estrógenos actúan para reducir los niveles elevados de estas gonadotropinas observadas en mujeres posmenopáusicas. <sup>[83, 84, 100]</sup>

#### Farmacodinámica

Actualmente, no hay datos farmacodinámicos comprobados para los EC solos.

#### Efectos sobre los síntomas vasomotores <sup>[100]</sup>

En el primer año del estudio de Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógeno (HOPE), se asignó de manera aleatoria un total de 2.805 mujeres posmenopáusicas (edad promedio 53,3±4,9 años) a uno de ocho grupos de tratamiento, para recibir placebo o estrógenos conjugados, con o sin acetato de medroxiprogesterona. La eficacia para los síntomas vasomotores se evaluó 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 aleatorización. Con los EC (tabletas de 0,3 mg, 0,45 mg y 0,625 mg), se demostró que la disminución en la frecuencia y severidad de los síntomas vasomotores moderados a severos presentaba una mejoría estadística en comparación con el placebo en las semanas 4 y 12. En la Tabla 2 se muestra la cantidad media observada de sofocos en los grupos de tratamiento con EC de 0,3 mg, 0,45 mg y 0,625 mg y placebo durante las primeras 12 semanas. <sup>[85]</sup>

<b>TABLA 2. TABULACIÓN RESUMIDA DEL NÚMERO DE SOFOCOS POR DÍA - VALORES MEDIOS Y COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO ACTIVO CON EC Y EL GRUPO DE PLACEBO: PACIENTES CON AL MENOS 7 SOFOCOS MODERADOS A SEVEROS POR DÍA O AL MENOS 50 POR SEMANA EN EL PERÍODO BASAL, POBLACIÓN EVALUABLE DE EFICACIA (EE) <sup>[85]</sup></b>				
<b>Tratamiento (N.º de pacientes)</b>	<b>----- N.º de sofocos/día -----</b>			
<b>Período (semana)</b>	<b>Media del período basal ± SD</b>	<b>Media observada ± SD</b>	<b>Cambio medio ± SE<sup>a</sup></b>	<b>Valores p en comparación con el placebo<sup>a</sup></b>
EC 0,625 mg				
4 (n=27)	12,29±3,89	1,95±2,77	-10,34±0,90	<0,001
12 (n=26)	12,03±3,73	0,45±0,95	-11,58±0,88	<0,001
EC 0,45 mg				
4 (n=32)	12,25±5,04	5,04±5,31	-7,21±0,83	<0,001
12 (n=30)	12,49±5,11	2,33±3,39	-10,16±0,82	<0,001
EC 0,3 mg				
4 (n=30)	13,77±4,78	4,65±3,71	-9,12±0,85	<0,001
12 (n=29)	13,83±4,86	2,20±2,73	-11,63±0,83	<0,001
Placebo				
4 (n=28)	11,69±3,87	7,89±5,28	-3,80±0,88	-
12 (n=25)	11,61±3,79	5,27±4,97	-6,34±0,89	-

<sup>a</sup>. Errores estándar basados en el supuesto de varianzas iguales.

### Efectos sobre la atrofia vulvovaginal <sup>[100]</sup>

Los resultados de los índices de maduración vaginal en los ciclos 6 y 13 demostraron que las diferencias del placebo fueron estadísticamente importantes ( $p < 0,001$ ) en todos los grupos de tratamiento. <sup>[85]</sup>

Efecto sobre la vaginitis atrófica. <sup>[86, 3, 100]</sup>

Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 12 semanas de duración para comparar la seguridad y la eficacia de 2 regímenes de crema vaginal de estrógenos conjugados de 0,5 g [EC 0,3 mg] administrados dos veces por semana y 0,5 g (EC 0,3 mg) administrados secuencialmente durante 21 días con el medicamento seguidos de 7 días sin medicamentos con los regímenes de placebo equivalentes para el tratamiento de los síntomas moderados a severos de atrofia vulvovaginal causados por la menopausia. La fase inicial, de doble ciego y controlada con placebo de 12 semanas de duración fue seguida por una fase de etiqueta abierta para evaluar la seguridad endometrial hasta la semana 52. En el estudio se aleatorizó a 423 mujeres posmenopáusicas generalmente sanas de entre 44 y 77 años de edad (media de 57,8 años), que al período basal presentaban  $\leq 5\%$  de células superficiales en el frotis vaginal, un pH vaginal  $\geq 5,0$  e identificaban un síntoma muy molesto de atrofia vulvovaginal moderado a severo. La mayoría (92,2%) de las mujeres eran caucásicas (n =390); el 7,8% pertenecía a otros orígenes étnicos (n =33). Todas las pacientes se evaluaron para detectar una mejoría en el cambio medio respecto del período basal hasta la Semana 12 en las variables de eficacia coprimaria: síntoma muy molesto de atrofia vulvovaginal (definido como el síntoma moderado a grave identificado por la paciente como el más molesto al período basal); porcentaje de células vaginales superficiales y porcentaje de células vaginales parabasales y pH vaginal.

En la fase a doble ciego de 12 semanas se observó un cambio medio estadísticamente importante entre el período basal y la Semana 12 en el síntoma de dispareunia en ambos regímenes de crema vaginal de estrógenos conjugados 0,5 g diarios, 21 días con tratamiento y 7 días sin tratamiento y 0,5 g dos veces por semana), en comparación con el placebo equivalente (consulte la Tabla 3).<sup>[101]</sup> También se demostró un aumento estadísticamente importante en cada régimen de crema vaginal de estrógenos conjugados, en comparación con el placebo en el porcentaje de células superficiales en la Semana 12 (un 28%, en el régimen 21/7 y un 26%, dos veces por semana, respectivamente, en comparación con un 3% y un 1% para el placebo equivalente), una disminución estadísticamente importante en las células parabasales (un -61%, en el régimen 21/7 y un -58%, dos veces por semana, respectivamente, en comparación con un -22% y un -7% para el placebo equivalente) y una reducción media estadísticamente importante entre el período basal y la Semana 12 en el pH vaginal (-1,62, en el régimen 21/7 y -1,57, dos veces por semana, respectivamente, en comparación con -0,36 y -0,26 para el placebo equivalente).<sup>[87,101]</sup> En este estudio no hubo diferencias estadísticamente importantes entre la crema vaginal de EC y el placebo.<sup>[3]</sup>

La seguridad endometrial se evaluó en la semana 52 a través de biopsia endometrial en todas las pacientes asignadas al azar. En las 155 pacientes (82 con el régimen de 21/7, 73 con el de dos veces por semana<sup>[100]</sup>) que completaron el período de 52 semanas con seguimiento completo y biopsias endometriales evaluables, no hubo informes de hiperplasia endometrial ni de carcinoma endometrial.<sup>[3]</sup>

<b>Tabla 3: CAMBIO MEDIO EN LA SEVERIDAD DE LA DISPAREUNIA EN COMPARACIÓN CON EL PLACEBO <sup>[3]</sup></b>				
<b>POBLACIÓN CON MIDT DE PUNTAJE DE SÍNTOMA MÁS MOLESTO DE DISPAREUNIA, LOCF</b>				
<b>Dispareunia*</b>	<b>Crema Vaginal con EC 0,5 g 2 v/sem.<sup>a</sup></b>	<b>Placebo 0,5 g 2v/sem.<sup>a</sup></b>	<b>Crema Vaginal con EC 0,5 g 21/7<sup>b</sup></b>	<b>Placebo 0,5 g 21/7<sup>b</sup></b>
	<b>n Media (SD)</b>	<b>n Media (SD)</b>	<b>n Media (SD)</b>	<b>n Media (SD)</b>
Semana 12				
Cambio respecto del período basal	52 -1,55 (0,92)	21 -0,62 (1,23)	50 -1,48 (1,17)	18 -0,40 (1,01)
Valor p en comparación con placebo	<0,001 <sup>c</sup>	--	<0,001 <sup>d</sup>	--

a. Crema vaginal con EC 2 v/sem. = aplicar crema vaginal con EC dos veces por semana

b. Crema vaginal con EC 21/7 = aplicar crema vaginal con EC 21 días sí y 7 días no

c. Comparación entre la crema vaginal con EC 2 v/sem. y el placebo 2 v/sem.

d. Comparación entre la crema vaginal con EC 21/7 y el placebo 21/7

\* Escala de evaluación de síntomas: 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (severo) <sup>[88]</sup>

### Efecto sobre la densidad mineral ósea <sup>[100]</sup>

#### *Estudio de Salud y Osteoporosis, Progestina y Estrógeno (HOPE) <sup>[100]</sup>*

El estudio HOPE fue un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo/medicamento activo, multicéntrico sobre mujeres posmenopáusicas sanas con el útero intacto. Las pacientes (edad media 53,3±4,9 años) tenían 2,3±0,9 años en promedio desde la menopausia y tomaban una tableta de 600 mg de calcio elemental (Caltrate™) diaria. Las pacientes no recibieron suplementos de Vitamina D. Las mujeres recibieron EC de 0,625 mg, 0,45 mg y 0,3 mg o

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 trocánter. Se utilizaron la osteocalcina sérica, el calcio urinario y el N-telopéptido como marcadores de recambio óseo (BTM) en los ciclos 6, 13, 19 y 26. <sup>[89]</sup>

*Pacientes con intención de tratar* <sup>[100]</sup>

Todos los grupos de tratamiento activo mostraron diferencias importantes respecto del placebo en cada uno de los cuatro criterios de valoración de la DMO en los ciclos 6, 13, 19 y 26. Los cambios porcentuales desde el período basal hasta la evaluación final se muestran en la Tabla 4. <sup>[89]</sup>

**TABLA 4. CAMBIO PORCENTUAL EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA: COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS CON EC Y CON PLACEBO EN LA POBLACIÓN CON INTENCIÓN DE TRATAR, LOCF.** <sup>[89]</sup>

Grupo de tratamiento evaluado por región <sup>a</sup>	N.º de pacientes	Media del período basal (g/cm <sup>2</sup> )± SD	Media ajustada de cambio a partir del período basal (%) ± SE	Valor p en comparación con placebo
DMO de L <sub>2</sub> a L <sub>4</sub>				
0,625	83	1,17±0,15	2,32±0,35	<0,001
0,45	91	1,13±0,15	2,08±0,34	<0,001
0,3	87	1,14±0,15	1,24±0,34	<0,001
Placebo	85	1,14±0,14	-2,46±0,35	
DMO de todo el cuerpo				
0,625	84	1,15±0,08	0,66±0,17	<0,001
0,45	91	1,14±0,08	0,71±0,16	<0,001
0,3	87	1,14±0,07	0,37±0,16	<0,001
Placebo	85	1,13±0,08	-1,52±0,16	

**TABLA 4. CAMBIO PORCENTUAL EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA: COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS CON EC Y CON PLACEBO EN LA POBLACIÓN CON INTENCIÓN DE TRATAR, LOCF. <sup>[89]</sup>**

Grupo de tratamiento evaluado por región <sup>a</sup>	N.º de pacientes	Media del período basal (g/cm <sup>2</sup> )± SD	Media ajustada de cambio a partir del período basal (%) ± SE	Valor p en comparación con placebo
DMO del cuello femoral				
0,625	84	0,91±0,14	1,74±0,43	<0,001
0,45	91	0,89±0,13	1,95±0,41	<0,001
0,3	87	0,86±0,11	0,57±0,42	<0,001
Placebo	85	0,88±0,14	-1,81±0,43	
DMO del trocánter femoral				
0,625	84	0,78±0,13	3,78±0,57	<0,001
0,45	91	0,76±0,12	3,46±0,54	<0,001
0,3	87	0,75±0,10	3,19±0,55	0,003
Placebo	85	0,75±0,12	0,93±0,56	

<sup>a</sup>. Identificado por posología (mg) de EC o placebo.  
DMO = Densidad mineral ósea; L<sub>2</sub> a L<sub>4</sub> = Columna lumbar anteroposterior; LOCF = Imputación de la última observación realizada; SD = Desviación estándar; SE = Error estándar.

Los marcadores de recambio óseo, osteocalcina sérica y N-telopéptido urinario, disminuyeron significativamente (p <0,001) en todos los grupos de tratamiento activo en los ciclos 6, 13, 19 y 26 en comparación con el grupo que recibió el placebo. Se observaron mayores reducciones medias desde el período basal con los grupos activos que con el grupo del placebo. En cuanto al calcio urinario, las diferencias significativas con el placebo fueron menos frecuentes. <sup>[89]</sup>

#### Efectos sobre el hipogonadismo femenino <sup>[100]</sup>

En los estudios clínicos de pubertad retrasada debido al hipogonadismo femenino, el desarrollo mamario se indujo con dosis de tan solo 0,15 mg. La posología se puede titular gradualmente con intervalos de 6 a 12 meses, según necesidad, hasta alcanzar un progreso adecuado en la edad ósea y un eventual cierre epifisario. Los datos disponibles indican que la administración crónica con dosificación de 0,625 mg es suficiente para inducir menstruaciones cíclicas artificiales con el tratamiento secuencial de progestina y mantener la densidad mineral ósea tras alcanzar la madurez ósea.<sup>[90, 91, 92, 93, 94]</sup>

### 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 postmenopáusicas predominantemente saludables en dos subestudios para evaluar los riesgos y beneficios de los EC (0,625 mg a diario) solos o en combinación con MPA (0,625 mg/2,5 mg a diario) en comparación con el placebo en la prevención de determinadas enfermedades crónicas. El criterio de evaluación primario fue la incidencia de cardiopatía coronaria [(CC) definida como el infarto de miocardio (IM) no mortal, el infarto de miocardio silencioso y la muerte por cardiopatía coronaria], con cáncer de mama invasivo como resultado adverso primario. Un “índice global” incluyó la aparición más temprana de CC, cáncer de mama invasivo, apoplejía, embolismo pulmonar (EP), cáncer de endometrio (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 los EC solos o los EC más MPA sobre los síntomas de la menopausia.

#### *Subestudio WHI de estrógeno solo*

El subestudio WHI de estrógeno solo se suspendió anticipadamente debido a que se observó un aumento en el riesgo de apoplejía, y se consideró que no era posible obtener información adicional acerca de los riesgos y beneficios del estrógeno solo en los criterios de evaluación primarios predeterminados.

Los resultados de este subestudio con estrógeno solo, que incluyó a 10.739 mujeres (edad promedio de 63,6 años, rango de 50 a 79; 75,3 % caucásicas, 15,1 % de raza negra, 6,1 % hispanas, 3,6 % de otras etnias),<sup>[100]</sup> después de un seguimiento promedio de 7,1 años, se muestran a continuación, en la Tabla 5.

En el subestudio WHI de estrógeno solo, no hubo efectos generales importantes en el riesgo relativo (RR) de CC (RR 0,95; intervalo de confianza nominal del 95 % [Icn]: 0,78; 1,16<sup>[18]</sup>); se informó un RR ligeramente elevado de CC en el período de seguimiento temprano que disminuyó con el paso del tiempo. No se informó un efecto importante en el RR de cáncer de mama invasivo (RR 0,80; ICn 95 %: 0,62; 1,04)<sup>[25]</sup> ni de cáncer colorrectal (RR 1,08; ICn 95 %: 0,75-1,55).<sup>[95]</sup> La administración de estrógenos se asoció con un aumento de importancia estadística en el riesgo de apoplejía (RR 1,33; ICn 95 % 1,05-1,68)<sup>[18]</sup> y de trombosis venosa profunda (TVP) (RR 1,47; ICn 95 %: 1,06-2,06).<sup>[16]</sup> El RR de EP (RR 1,37; ICn 95 %: 0,90-2,07)<sup>[16]</sup> no aumentó de manera importante. Se informó una reducción de importancia estadística en el riesgo de fracturas de cadera, vertebral y totales con la administración de estrógenos [(RR

0,65; ICn 95 %: 0,45-0,94), (RR 0,64; ICn 95 %: 0,44-0,93); y (RR 0,71; ICn 95 %: 0,64-0,80), respectivamente].<sup>[96]</sup> El subestudio de estrógeno solo no informó un efecto de importancia estadística en la mortalidad por otras causas (RR 1,08; ICn 95 %: 0,88-1,32)<sup>[95]</sup> ni un efecto en el riesgo de mortalidad general (RR 1,04; ICn 95 %: 0,88-1,22).<sup>[95]</sup> Estos intervalos de confianza no están ajustados para observaciones múltiples ni comparaciones múltiples.

**TABLA 5: RIESGO RELATIVO Y ABSOLUTO OBSERVADO EN EL SUBESTUDIO DE LA WHI DE ESTRÓGENO SOLO<sup>a</sup>**

Evento	Riesgo relativo EC en comparación con placebo (ICn 95% <sup>b</sup> )	Placebo n =5429	EC n =5310
		Riesgo absoluto por cada 10.000 mujeres-años	
Eventos de CC <sup>c [18]</sup>	0,95 (0,78-1,16)	57	54
IM no mortal <sup>c [14]</sup>	0,91 (0,73-1,14)	43	40
Muerte por CC <sup>c [14]</sup>	1,01 (0,71-1,43)	16	16
Todas las apoplejías <sup>b [18]</sup>	1,33 (1,05-1,68)	33	45
Apoplejía isquémica <sup>c [6]</sup>	1,55 (1,19-2,01)	25	38
Trombosis venosa profunda <sup>c,d [16]</sup>	1,47 (1,06-2,06)	15	23
Embolismo pulmonar <sup>c [16]</sup>	1,37 (0,90-2,07)	10	14
Cáncer de mama invasivo <sup>c [25]</sup>	0,80 (0,62-1,04)	34	28
Cáncer colorrectal <sup>e [72]</sup>	1,08 (0,75-1,55)	16	17
Fractura de cadera <sup>c [96]</sup>	0,65 (0,45-0,94)	19	12
Fracturas vertebrales <sup>c, d [96]</sup>	0,64 (0,44-0,93)	18	11
Fracturas de antebrazo/muñeca <sup>c, d [96]</sup>	0,58 (0,47-0,72)	59	35
Fracturas totales <sup>c, d [96]</sup>	0,71 (0,64-0,80)	197	144
Muerte por otras causas <sup>e, f [72]</sup>	1,08 (0,88-1,32)	50	53

<b>TABLA 5: RIESGO RELATIVO Y ABSOLUTO OBSERVADO EN EL SUBESTUDIO DE LA WHI DE ESTRÓGENO SOLO<sup>a</sup></b>			
<b>Evento</b>	<b>Riesgo relativo EC en comparación con placebo (ICn 95%<sup>b</sup>)</b>	<b>Placebo</b>	<b>EC</b>
		<b>n =5429</b>	<b>n =5310</b>
		<b>Riesgo absoluto por cada 10.000 mujeres-años</b>	
Mortalidad general <sup>c, d [18]</sup>	1,04 (0,88-1,22)	75	79
Índice global <sup>g [18]</sup>	1,02 (0,92-1,13)	201	206

<sup>a</sup>. Adaptado de numerosas publicaciones de la WHI. Las publicaciones de la WHI se pueden consultar en [www.nhlbi.nih.gov/whi](http://www.nhlbi.nih.gov/whi).

<sup>b</sup>. Intervalos de confianza nominales sin ajustar para observaciones múltiples y comparaciones múltiples.

<sup>c</sup>. Los resultados están basados en datos establecidos centralmente para un seguimiento promedio de 7,1 años.

<sup>d</sup>. No se incluye en el índice global.

<sup>e</sup>. Los resultados están basados en un seguimiento promedio de 6,8 años.

<sup>f</sup>. Todas las muertes, excepto por cáncer de mama o colorrectal, CC definida/probable, EP o enfermedad cerebrovascular.

<sup>g</sup>. Se combinó un subconjunto de los eventos en un “índice global” definido como la ocurrencia más temprana de eventos de CC, cáncer de mama invasivo, apoplejía, embolismo pulmonar, cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte por otras causas.

La Tabla 6 describe los resultados primarios del subestudio de estrógeno solo estratificado por edad en el período basal. <sup>[100]</sup>

<b>TABLA 6. RESULTADOS DEL SUBESTUDIO DE LA INICIATIVA DE LA SALUD DE LA MUJER CON ESTRÓGENO SOLO ESTRATIFICADOS POR EDAD EN EL PERÍODO BASAL</b>						
<b>EDAD</b>						
<b>Criterio de valoración</b>	<b>50-59 años</b>		<b>60-69 años</b>		<b>70-79 años</b>	
	<b>EC (N=1637)</b>	<b>Placebo (N=1673)</b>	<b>EC (N=2387)</b>	<b>Placebo (N=2465)</b>	<b>EC (N=1286)</b>	<b>Placebo (N=1291)</b>
<b>CC<sup>a, b [18]</sup></b>						
Cantidad de casos	21	34	96	106	84	77
Riesgo absoluto (N) <sup>c</sup>	17	27	58	62	98	88
Tasa de riesgo	0,63 (0,36-1,09)		0,94 (0,71-1,24)		1,13 (0,82-1,54)	

<b>TABLA 6. RESULTADOS DEL SUBESTUDIO DE LA INICIATIVA DE LA SALUD DE LA MUJER CON ESTRÓGENO SOLO ESTRATIFICADOS POR EDAD EN EL PERÍODO BASAL</b>						
<b>Criterio de valoración</b>	<b>EDAD</b>					
	<b>50-59 años</b>		<b>60-69 años</b>		<b>70-79 años</b>	
	<b>EC (N=1637)</b>	<b>Placebo (N=1673)</b>	<b>EC (N=2387)</b>	<b>Placebo (N=2465)</b>	<b>EC (N=1286)</b>	<b>Placebo (N=1291)</b>
(IC del 95%)						
<b>Apoplejía<sup>b [18]</sup></b>						
Cantidad de casos	18	21	84	54	66	52
Riesgo absoluto (N) <sup>c</sup>	15	17	51	31	76	59
Tasa de riesgo (IC del 95%)	0,89 (0,47-1,69)		1,62 (1,15-2,27)		1,21 (0,84-1,75)	
<b>TVP<sup>b [16]</sup></b>						
Cantidad de casos	16	10	39	29	30	20
Riesgo absoluto (N) <sup>c</sup>	13	8	23	17	34	22
Tasa de riesgo <sup>d</sup> (IC del 95%)	1,64 (0,74-3,60)		3,02 (1,51-6,06)		4,54 (2,22-9,31)	
<b>TEV<sup>b [16]</sup></b>						
Cantidad de casos	20	15	54	43	37	28
Riesgo absoluto (N) <sup>c</sup>	16	12	32	25	42	31
Tasa de riesgo <sup>d</sup> (IC del 95%)	1,37 (0,70-2,68)		2,82 (1,59-5,01)		3,77 (2,07-6,89)	

<b>TABLA 6. RESULTADOS DEL SUBESTUDIO DE LA INICIATIVA DE LA SALUD DE LA MUJER CON ESTRÓGENO SOLO ESTRATIFICADOS POR EDAD EN EL PERÍODO BASAL</b>						
<b>Criterio de valoración</b>	<b>EDAD</b>					
	<b>50-59 años</b>		<b>60-69 años</b>		<b>70-79 años</b>	
	<b>EC (N=1637)</b>	<b>Placebo (N=1673)</b>	<b>EC (N=2387)</b>	<b>Placebo (N=2465)</b>	<b>EC (N=1286)</b>	<b>Placebo (N=1291)</b>
<b>Embolismo Pulmonar<sup>b[16]</sup></b>						
Cantidad de casos	12	8	28	17	12	14
Riesgo absoluto (N) <sup>c</sup>	10	6	17	10	14	16
Tasa de riesgo <sup>d</sup> (IC del 95%)	1,54 (0,63-3,77)		2,80 (1,28-6,16)		2,36 (0,96-5,80)	
<b>Cáncer de mamas invasivo<sup>[95]</sup></b>						
Cantidad de casos	25	35	42	60	27	29
Riesgo absoluto (N) <sup>c</sup>	21	29	26	36	32	34
Tasa de riesgo (IC del 95%)	0,72 (0,43-1,21)		0,72 (0,49-1,07)		0,94 (0,56-1,60)	
<b>Cáncer Colorrectal<sup>[95]</sup></b>						
Cantidad de casos	8	14	26	31	27	13
Riesgo absoluto (N) <sup>c</sup>	7	12	16	19	32	15
Tasa de riesgo (IC del 95%)	0,59 (0,25-1,41)		0,88 (0,52-1,48)		2,09 (1,08-4,04)	
<b>Fractura de cadera<sup>b[96]</sup></b>						

<b>TABLA 6. RESULTADOS DEL SUBESTUDIO DE LA INICIATIVA DE LA SALUD DE LA MUJER CON ESTRÓGENO SOLO ESTRATIFICADOS POR EDAD EN EL PERÍODO BASAL</b>						
<b>Criterio de valoración</b>	<b>EDAD</b>					
	<b>50-59 años</b>		<b>60-69 años</b>		<b>70-79 años</b>	
	<b>EC (N=1637)</b>	<b>Placebo (N=1673)</b>	<b>EC (N=2387)</b>	<b>Placebo (N=2465)</b>	<b>EC (N=1286)</b>	<b>Placebo (N=1291)</b>
Cantidad de casos	5	1	9	20	32	52
Riesgo absoluto (N) <sup>c</sup>	4	1	5	12	37	58
Tasa de riesgo (IC del 95%)	5,02 (0,59-43,02)		0,47 (0,22-1,04)		0,64 (0,41-0,99)	
<b>Fracturas totales<sup>b</sup></b> [96]						
Cantidad de casos	153	173	220	348	167	240
Riesgo absoluto (N) <sup>c</sup>	126	139	132	201	191	269
Tasa de riesgo (IC del 95%)	0,90 (0,72-1,12)		0,63 (0,53-0,75)		0,70 (0,57-0,85)	
<b>Mortalidad global<sup>[18]</sup></b>						
Cantidad de casos	34	48	129	131	134	113
Riesgo absoluto (N) <sup>c</sup>	28	38	77	75	153	127
Tasa de riesgo (IC del 95%)	0,71 (0,46-1,11)		1,02 (0,80-1,30)		1,20 (0,93-1,55)	

<sup>a</sup> CC definida como infarto de miocardio o muerte coronaria

<sup>b</sup> Basado en datos adjudicados con una duración media del tratamiento de 7,1 años

<sup>c</sup> Riesgo absoluto por cada 10.000 años-persona.

<sup>d</sup> Tasas de riesgo de TEV en comparación con mujeres de entre 50 y 59 años tratadas con placebo.

El momento de la iniciación del tratamiento de estrógeno en relación con el inicio de la menopausia puede afectar el perfil general de riesgo beneficio. El subestudio WHI de estrógeno solo estratificado por edad halló, en las mujeres de 50 a 59 años de edad, una tendencia no importante de una reducción del riesgo de CC y de mortalidad global en comparación con el placebo en mujeres que comenzaron el tratamiento hormonal más cerca de la menopausia que en aquellas que comenzaron en un momento más alejado de la menopausia. <sup>[18, 100]</sup>

### Estudio de Memoria de la Iniciativa de la Salud de la Mujer

El Estudio de Memoria de la Iniciativa de la Salud de la Mujer (WHIMS) con estrógeno solo, un estudio complementario de la WHI, inscribió a 2.947 mujeres posmenopáusicas, predominantemente sanas, histerectomizadas, de 65 años o mayores (45% entre 65 y 69 años de edad; 36% entre 70 y 74, y 19% de 75 años o mayores) para evaluar los efectos de la administración diaria de EC (0,625 mg) en la incidencia de demencia probable (criterio de evaluación principal) en comparación con placebo.

Después de un seguimiento promedio de 5,2 años, el riesgo relativo de demencia probable para el EC solo en comparación con placebo fue de 1,49 (IC 95 %: 0,83-2,66). El riesgo absoluto de demencia probable para el EC solo frente al placebo fue de 37 en comparación con 25 casos por cada 10.000 mujeres-años. La demencia probable, según se define en este estudio, incluía la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia vascular (VaD) y los tipos mixtos (que tienen características de EA y de VaD). La clasificación de demencia probable más frecuente, tanto en los grupos de tratamiento como de placebo, fue la EA <sup>[7]</sup>. Debido a que 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 (consulte la Sección 4.4, “Advertencias y precauciones especiales de administración, Demencia” y la Sección 5.1, “Propiedades farmacodinámicas, Estudio WHIM”) <sup>[7]</sup>

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción <sup>[100]</sup>

Los estrógenos conjugados son solubles en agua y se absorben adecuadamente en el tubo digestivo después de la liberación del medicamento. La tableta 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 de la tableta de EC. Generalmente, los estrógenos se eliminan en forma casi paralela, con vidas medias de 10 a 20 horas, durante la corrección de las concentraciones endógenas según necesidad. <sup>[97]</sup>

### Distribución <sup>[100]</sup>

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 objetivo de las hormonas sexuales. Los estrógenos circulan

en la sangre mayormente unidos a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina.<sup>[98]</sup>

### Metabolismo<sup>[100]</sup>

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. Las mujeres posmenopáusicas presentan una proporción importante de estrógenos circulantes como conjugados de sulfato, especialmente sulfato de estrona, que sirve de reservorio circulante para la formación de más estrógenos activos.<sup>[98]</sup>

### Eliminación

El estradiol, la estrona y el estriol se excretan en la orina, junto con los conjugados glucurónidos y sulfáticos.<sup>[99, 100]</sup>

### Poblaciones especiales

No se realizaron estudios farmacocinéticos en poblaciones especiales, entre ellas pacientes con deterioro renal o hepático.<sup>[100]</sup>

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Aceite mineral, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenglicol, cera de ésteres cetílicos, glicerol, cera blanca, alcohol cetílico, estearato de metilo, lauril sulfato de sodio, alcohol feniletílico y agua purificada en c.s.

### **6.2. Incompatibilidades**

N.A.

### **6.3. Período de validez**

Período de eficacia: 24 meses

### **6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento**

Almacene a una temperatura de no más de 25 °C.

**6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Estuche de cartulina impreso que contiene tubo de aluminio impreso esmaltado con tapa rosca de polietileno de color blanco. Un aplicador plástico graduado es empacado junto con el tubo para dispensación. Todo debidamente sellado

Para mayor información, contacte a:

**Wyeth Laboratories LLC.  
Teléfono 02-22412035**

**Documento de referencia utilizado para la actualización CDS Versión 29.0**

## 7. 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. Justification Document: Conjugated Estrogens: Endometriosis
3. CSR-71991, Version 2.0. Final Report: Efficacy and safety of 2 low-dose regimens of conjugated estrogen cream administered vaginally in postmenopausal women with atrophic vaginitis. 23Feb2009.
4. The North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007;14(3):357-369.
5. Justification Document: Pediatric use
6. 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.
7. 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 Jun 23/30;291(24):2947-58.
8. Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Contraindication: Hereditary or acquired thrombophilias.
9. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999;353:1167-1173.
10. 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.
11. Shifren JL, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause. *Obstet Gynecol*. 2010;115(4):839-855.
12. Justification for a Safety Labeling Decision for Conjugated Estrogens: Ovarian cancer, 01-Aug-2007
13. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-1580
14. 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.

- 15 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.
- 16 Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med*. 2006 Apr 10;166:772-780.
- 17 Clinical Overview in Support of Estrogen-Containing Hormone Therapy Products CDS Revisions, 14-Apr-2011.
- 18 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
- 19 Kirwan JF, Tsaloumas MD, Vinall H, et al. Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. *Eye*. 1997;11(1):53-56.
- 20 Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Archives of Ophthalmology*. 1996;114(5):545-554
- 21 Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Chambers, WA. Section 7 Hormones and Agents Affecting Hormonal Mechanisms. In: *DRUG-INDUCED OCULAR SIDE EFFECTS*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health Science Books; 2008:169-180
- 22 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
- 23 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
- 24 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
- 25 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 April 12;295:1647-1657
- 26 Beral V, Bull D, Doll R, et al. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-59

- 27 Banks E, Million Women Study Collaborators, Beral V, et al. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362(9382):419-427
- 28 Justification Document: Hypercalcemia
- 29 The coronary drug project research group: The coronary drug project. Findings leading to discontinuation of the 2.5-mg/day estrogen group. *JAMA* 1973:652-657
- 30 Binkley KE, Davis A, 3<sup>rd</sup>. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(3):546-550
- 31 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
- 32 Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: A broad review for clinicians. *Arch Intern Med.* 2001;161:2417-2429
- 33 Justification for a safety labeling decision for Hormone Replacement Therapy: Angioedema, 13-Jan-2010
- 34 Stachenfeld NS and Keefe DL. Estrogen effects on osmotic regulation of AVP and fluid balance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E711–E721
- 35 Rosenfeld R, Livne D, Nevo O. Hormonal and Volume Dysregulation in Women With Premenstrual Syndrome. *Hypertension.* 2008;51:1225-1230
- 36 Stachenfeld NS and Taylor HS. Sex hormone effects on body fluid and sodium regulation in women with and without exercise-associated hyponatremia *J Appl Physiol* 2009;107:864-872
- 37 Lobo RA, et al. Effects of lower doses of conjugated equine estrogen and medroxyprogesterone on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors and carbohydrate metabolism. *Fert and Ster.* 2001;76(1):13-24
- 38 Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JM, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Porsius AJ, de Boer A. Drug-Induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf.* 2001;24(6):443-56
- 39 Tsuchiya Y, Makajima M, Tsuyoshi Y. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogen and its regulation in human. *Cancer Letters* 227(2005) 115-124
- 40 The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of Estrogen or Estrogen/Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women. *JAMA.* 1995;273(3):199-208

- 41 Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003;349(6):523-534
- 42 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 & Gynecology.* 2004;190:1052-1058
- 43 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
- 44 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
- 45 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
- 46 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
- 47 MacGregor A. Estrogen replacement and migraine aura. *Headache.* 1999;39:674-678
- 48 MacGregor EA. Estrogen replacement and migraine. *Maturitas.* 2009;63:51-55
- 49 Clinical Overview in Support of Estrogen-Containing Hormone Therapy Products CDS Revisions, 14-Apr-2011
- 50 Karosi T, Sziklai I. Etiopathogenesis of otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:1337-1349
- 51 Horner KC. The effect of sex hormones on bone metabolism of the otic capsule – an overview. *Hearing Research.* 2009; 252:56-60
- 52 Justification Document: Hepatic hemangiomas
- 53 Justification Document: Endometriosis
- 54 Justification Document: Hypocalcemia
- 55 Justification Document: Hypothyroidism

- 56 Stewart D. Effect of Premarin vaginal cream on latex condoms (US). Wyeth-Ayerst GTR-22769, 1993
- 57 Stewart D. Effect of Premarin vaginal cream on latex condoms (UK). Wyeth-Ayerst GTR-22770, 1993
- 58 Speroff L, Glass R, Kase N. Hormone biosynthesis, metabolism, and mechanism of action (Chap.2 ). In: Mitchell C, editor. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6<sup>th</sup> ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p.45.
- 59 Gardner DK, Rayburn WF. *Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology*. Drugs in Breast Milk. Connecticut. Appleton-Century-Crofts;1982. p.175-196
- 60 Justification for a safety labeling decision for Conjugated Estrogens: Leukorrhea, 03 July 2007
- 61 Justification for a safety labeling decision for Conjugated Estrogens: Gynecomastia in males, 17 July 2007
- 62 Justification for a safety labeling decision for Conjugated Estrogens: Ischemic Colitis
- 63 Justification for a safety labeling decision Conjugated Estrogens: Exacerbation of Chorea
- 64 Justification Document: Products Containing Conjugated Equine Estrogens: Adverse reactions: Superficial thrombophlebitis
- 65 Hulley S, Furberg C, Barrett-Conner E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002;288(1):58-66
- 66 Justification Document: Products Containing Conjugated Equine Estrogens: Adverse reactions: Fibrocystic breast changes
- 67 Justification for a safety labeling decision for Conjugated Estrogens: Meningioma
- 68 Jhavar BS, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J Neurosurg*. 2003;99:848-853
- 69 Justification for a safety labeling decision for Conjugated Estrogens: Hypersensitivity
- 70 Justification Document: Angioedema
- 71 Justification Document: Conjugated estrogens and conjugated estrogens with medroxyprogesterone (MPA): Hypocalcemia, 03-July-2001

- 72 The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-1712
- 73 Justification Document: CONJUGATED ESTROGENS (all combinations): Adverse Reactions: Increased Triglycerides.
- 74 Cover Note Supporting Core Data Sheet: Determination of Frequencies, dated 13 Jun 2008.
- 75 CSR-67635, Version 1.1. Interim Report: Efficacy and safety of 2 low-dose regimens of conjugated estrogen cream administered vaginally in postmenopausal women with atrophic vaginitis
- 76 Justification Document: Dysmenorrhea
- 77 Justification Document: Conjugated Estrogens Vaginal Cream: Endometrial hyperplasia/endometrial cancer
- 78 Justification Document: Conjugated Estrogens Vaginal Cream: Nervousness, Mood Disturbances, Irritability
- 79 Justification Document: Conjugated Estrogens Vaginal Cream: Vaginitis, vaginal discharge
- 80 Justification Document: Conjugated Estrogens Vaginal Cream: Increased blood pressure
- 81 Wentz AC. Congenital anomalies and intersexuality. In: Brown CL, ed. *Novak's Textbook of Gynecology*. 11<sup>th</sup> ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1988:140-141
- 82 Justification for a safety labeling decision Conjugated Estrogens: Overdose
- 83 Komm, BS, Bodine PVN. Regulation of bone cell function by estrogens. In: R. Marcus, D. Feldman, and J. Kelsey, eds. *Osteoporosis*, 2nd Edition. Academic Press: 2001. p.305-337
- 84 Harris, H.A. Estrogen receptor beta: recent lessons from in vivo studies. *Molecular Endocrinology*. 2007;21:1-13
- 85 Interim Report: A Prospective, Double-Blind, Randomized Study of the Safety and Efficacy of Lower Doses of Premarin and Medroxyprogesterone Acetate in Postmenopausal Women. Wyeth GMR-38605, May 2000
- 86 CSR-67635, Version 1.1. Interim Report: Efficacy and safety of 2 low-dose regimens of conjugated estrogen cream administered vaginally in postmenopausal women with atrophic vaginitis. Section 12.0, Discussion and Overall Conclusions

- 87 CSR-67635, Version 1.1. Interim Report: Efficacy and safety of 2 low-dose regimens of conjugated estrogen cream administered vaginally in postmenopausal women with atrophic vaginitis
- 88 Wyeth study (Protocol 0713S5-413-NA, Amendment 2), Efficacy and Safety of 2 Low-Dose Regimens of Conjugated Estrogen Cream Administered Vaginally in Postmenopausal Women With Atrophic Vaginitis. Dated 12-Dec-2006
- 89 Final Report: A Prospective, Double-Blind, Randomized Study of the Safety and Efficacy of Lower Doses of Premarin and Medroxyprogesterone Acetate in Postmenopausal Women. Wyeth CSR-41303, Jun 2001
- 90 Lin T, Kirkland R, Kirkland J. Adult height in girls with Turner syndrome treated with low-dose estrogens and androgens. *Ann Pharmacother.* 1994;28:570-571
- 91 Lanes R, Gunzcler P, Esaa S, Martinis R, Villaroel O, Weisinger J. Decreased bone mass despite long-term estrogen replacement therapy in young women with Turner's syndrome and previously normal bone density. *Fertil Steril.* 1999(5) 896-899
- 92 Guttman H, Weiner Z, Nikolski E, Ish-Shalom S. Itskovitz-Eldor J, Aviram M, et al. Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clinical Endocrinology.* 2001;54(2):159-164
- 93 Pinheiro VS, Gallicchio CT, Alves STF, Guimaraes MN. Longitudinal Study of Liver Enzymes and Serum Levels of Estradiol During Hormonal replacement Therapy in Patients with Turner Syndrome. *The Endocrinologist.* 2007;17(1):13-16
- 94 Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frante J, Genentech, Inc., Collaborative Study Group. Growth Hormone Therapy of Turner Syndrome: The Impact of Age of Estrogen Replacement on Final Height. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2000;85(7):2439-2445
- 95 Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogens in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2004 April 14;291(14):1701-1712
- 96 Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: Results from the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Bone Min Resear.* 2006;21(6):817-828
- 97 Final Report: A Single Dose Bioavailability Study of a New Formulation of Premarin (0.625 mg) Compared With a Reference Tablet in Healthy, Postmenopausal Women. Wyeth CSR-56298, Jan 2005

- 98 Bhavnani BR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of conjugated equine estrogens: chemistry and metabolism. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 1998;217: 6-16
- 99 Johnson RN, Masserano RP, Kho BT. Steady-state urinary excretion method for determining bioequivalence of conjugated estrogen products. *J. Pharmaceut. Sci.* 1978;67(9):1218-1224
- 100 May 2014 Conjugated Estrogens 2.5 Clinical Overview for Non-Renewal (CDS\_USPI\_SPC)\_ Conversion to Pfizer Template
- 101 March 2015 Conjugated Estrogens 2.5 Clinical Overview to support the update to section 5.1