

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vagifem 10 microgramos comprimidos vaginales recubiertos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido vaginal contiene:

Estradiol hemihidrato equivalente a 10 microgramos de estradiol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido vaginal.

Comprimido blanco, recubierto, biconvexo, grabado con NOVO 278 en una de sus caras.

Diámetro 6 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la atrofia vaginal debido a deficiencia estrogénica en mujeres postmenopáusicas (ver sección 5.1).

La experiencia en el tratamiento de mujeres de edad superior a los 65 años es limitada.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Vagifem se administra intravaginalmente como terapia estrogénica local mediante el uso de un aplicador.

Dosis inicial: Un comprimido vaginal al día durante 2 semanas.

Dosis de mantenimiento: Un comprimido vaginal dos veces por semana.

El tratamiento se puede iniciar el día que le convenga.

Si se olvida una dosis, ésta debe ser tomada tan pronto como la paciente se acuerde. Debe evitarse una dosis doble.

Para el inicio y la continuación del tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, se debe usar la menor dosis efectiva, durante el tiempo más corto (ver también sección 4.4).

Para los productos de estrógenos para la aplicación vaginal de los cuáles la exposición sistémica al estrógeno permanece **dentro** del rango postmenopáusico normal, como Vagifem, no se recomienda añadir un progestágeno (pero ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”, “Hiperplasia endometrial y carcinoma”).

Vagifem puede ser usado por mujeres con útero intacto o si él.

En caso de presentar una infección vaginal, ésta deberá ser tratada antes del inicio del tratamiento con Vagifem.

#### Forma de administración

1. Abrir el blíster por el extremo del émbolo
2. Insertar el aplicador en la vagina hasta que note cierta resistencia (8-10 cm)
3. Liberar el comprimido presionando el émbolo

4. Retirar el aplicador y desechar

### 4.3. Contraindicaciones

- Cáncer de mama conocido, pasado o sospechas de padecerlo
- Tumor maligno estrogéno-dependiente (por ej. cáncer de endometrio) conocido, pasado o sospechas de padecerlo
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Tromboembolismo previo o tromboembolismo venoso en curso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Trastornos trombofílicos conocidos (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina (ver sección 4.4)
- Enfermedad tromboembólica arterial previa o activa (por ej. angina o infarto de miocardio)
- Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática siempre que los resultados analíticos no hayan vuelto a la normalidad
- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Porfiria

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de síntomas postmenopáusicos, la THS sólo debe iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida. En todos los casos, debe realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los beneficios y los riesgos y la THS sólo debe continuarse siempre que los beneficios superen los riesgos.

#### Exámenes médicos/seguimiento

Antes de iniciar o reestablecer la terapia hormonal, se debe obtener una historia médica completa tanto personal como familiar. Se deberá realizar una exploración física (incluyendo pechos y zona pélvica) teniendo en cuenta esta historia y las posibles contraindicaciones o advertencias de empleo. Durante el tratamiento, se recomienda realizar con regularidad exámenes médicos periódicos, adaptados a cada mujer. Se debe advertir a las mujeres que cambios en sus pechos son los que deberá informar a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” a continuación). Las exploraciones utilizando las técnicas de imagen adecuadas, incluyendo mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas y adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

El perfil farmacocinético de Vagifem muestra que hay una absorción sistémica muy baja de estradiol durante el tratamiento (ver sección 5.2), sin embargo, al ser un producto de THS, los siguientes aspectos deben considerarse, especialmente durante un tratamiento a largo plazo o repetido con este medicamento.

#### Condiciones que necesitan supervisión

Si se presenta alguna de las siguientes condiciones, o se han producido con anterioridad, y/o se han agravado durante el embarazo o previamente al tratamiento hormonal, la paciente debe ser supervisada de cerca. Se debe tener en cuenta que estas situaciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento estrogénico, en particular:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis
- Factores de riesgo de trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
- Factores de riesgo de tumores estrogénos dependientes, por ej. primer grado de herencia de cáncer de mama
- Hipertensión
- Alteraciones hepáticas (por ej. adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin implicaciones vasculares

- Colelitiasis
- Migraña o dolor de cabeza (graves)
- Lupus eritematoso sistémico
- Historia de hiperplasia endometrial (ver a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

El perfil farmacínético de Vagifem muestra que hay una absorción sistémica muy baja de estradiol durante el tratamiento (ver sección 5.2). Debido a ello, la recurrencia o agravamiento de las situaciones mencionadas anteriormente son menos frecuentes que con un tratamiento sistémico de estrógenos.

#### Razones para una retirada inmediata del tratamiento

El tratamiento se debe discontinuar en caso de que se descubran contraindicaciones y también en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión sanguínea
- Inicio de dolor de cabeza de tipo migraña
- Embarazo

#### Hiperplasia de endometrio y carcinoma

Se deben examinar con detenimiento mujeres con un útero intacto con sangrado anormal de etiología desconocida o mujeres con útero intacto que hayan sido tratadas previamente con estrógenos sin oposición, para excluir hiperestimulación/malignidad del endometrio antes del inicio del tratamiento con Vagifem.

En mujeres con un útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio aumenta cuando se administran estrógenos sistémicos solos durante periodos de tiempo prolongados.

Para los productos de estrógenos para la aplicación vaginal de los cuáles la exposición sistémica al estrógeno permanece dentro del rango postmenopáusico normal, como Vagifem, no se recomienda añadir un progestágeno.

Durante el tratamiento con Vagifem, puede ocurrir, en algunas pacientes, un menor grado de absorción sistémica, especialmente durante las dos primeras semanas de la administración una vez al día. Sin embargo, el promedio de las concentraciones plasmáticas de E2 ( $C_{ave}(0-24)$ ) en todos los días evaluados, se mantuvo dentro del rango normal postmenopáusico en todas las pacientes (ver sección 5.2).

La seguridad endometrial a largo plazo (más de un año) o el uso repetido de estrógeno por vía vaginal, es incierto. Por lo tanto, si se repite, el tratamiento debe revisarse, como mínimo, anualmente, con especial consideración a los síntomas de la hiperplasia endometrial o carcinoma.

Como norma general, la terapia de sustitución de estrógenos no debería ser recetada para un periodo superior a un año sin realizar ninguna otra exploración física adicional incluyendo exploración ginecológica.

Si aparece sangrado o manchado en cualquier momento durante el tratamiento, debe ser investigada la causa, esto puede incluir biopsia de endometrio para excluir malignidad endometrial.

La paciente deberá ser advertida de que en caso de sangrado o manchado durante el tratamiento con Vagifem deberá contactar con su médico.

La estimulación de estrógenos sin oposición puede conducir a una transformación premaligna o maligna en el foco residual de la endometriosis. Por tanto, se aconseja tener precaución cuando se use este producto en mujeres que han sufrido una histerectomía debido a endometriosis, especialmente si se ha determinado que padecen una endometriosis residual.

*Los siguientes riesgos se han asociado con THS sistémica y se aplican en menor medida a los productos de estrógenos para la aplicación vaginal de los cuales la exposición sistémica al estrógeno permanece dentro del rango postmenopáusico normal. Sin embargo, deben considerarse en caso de uso a largo plazo o repetido de este producto.*

### Cáncer de mama

La evidencia global indica un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que sigue THS combinada de estrógenos-progestágenos y posiblemente también con THS sistémica con estrógenos solos, que es dependiente de la duración de la THS.

El exceso de riesgo comienza a ser aparente en los primeros años de uso, retomando al valor basal tras algunos años (5 como máximo) después de la interrupción del tratamiento.

Es incierta la relación entre el riesgo de cáncer de mama y la terapia estrogénica local vaginal a dosis bajas.

### Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama.

Las evidencias epidemiológicas de un gran meta-análisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres en tratamiento con THS sistémico con estrógenos solos, que se hace evidente a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento.

### Tromboembolismo venoso

La THS sistémica se asocia a un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tales acontecimientos es más probable durante el primer año de la THS que después (ver sección 4.8). Las pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un aumento del riesgo de TEV y la THS puede añadirse a este riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada para estas pacientes (ver sección 4.3).

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ), embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV.

Como en todos los pacientes postoperatorios, se considerarán las medidas profilácticas para prevenir el TEV tras las intervenciones quirúrgicas. En caso de que una inmovilización prolongada siga a una cirugía programada, se recomienda interrumpir temporalmente la THS de 4 a 6 semanas antes. No se debe reiniciar el tratamiento hasta que la mujer tenga una movilidad total.

A las mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, puede ofrecerse un cribado tras un cuidadoso asesoramiento respecto a sus limitaciones (sólo una parte de los defectos trombofílicos se identifican en un cribado).

Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es "grave" (p. ej. deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C) o una

combinación de defectos), la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya sigan tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y los riesgos del uso de la THS.

Si se desarrolla un TEV tras el inicio del tratamiento, el medicamento debe ser interrumpido. Se debe informar a la paciente que contacte con su médico inmediatamente cuando observe algún síntoma potencialmente tromboembólico (por ej. hinchazón dolorosa de piernas, dolor repentino en el pecho, disnea).

#### Enfermedad coronaria arterial (ECA)

Datos controlados randomizados mostraron que no había un aumento del riesgo de ECA en mujeres histerectomizadas que utilizaban terapia sistémica solo con estrógenos.

#### Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia sistémica con estrógenos solos se asocia a un riesgo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, puesto que el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumenta con la edad (ver sección 4.8).

#### Otras situaciones

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, y por tanto los pacientes con disfunción cardíaca o renal deben ser meticulosamente controlados.

Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deberán ser vigiladas estrechamente durante el tratamiento sustitutivo con estrógenos u hormonas, dado que se han notificado excepcionalmente casos de aumentos significativos de triglicéridos plasmáticos, que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis con el tratamiento con estrógenos en pacientes con esta alteración.

Los estrógenos aumentan los niveles de la globulina tiroidea (TBG), dando lugar a un aumento de los niveles de hormona tiroidea circulante, medido por el yodo unido a proteínas (PBI), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La recaptación de T3 mediante resina está disminuida, lo que refleja el aumento de TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en suero, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG), la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), lo que dará lugar a un incremento de los corticosteroides circulantes y esteroides sexuales, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas pueden verse también incrementadas (como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina o ceruloplasmina).

Es probable que la absorción sistémica mínima de estradiol con la administración vaginal local (ver sección 5.2 “Propiedades farmacocinéticas”) resulte en efectos menos pronunciados en la unión a proteínas plasmáticas que con las hormonas sistémicas.

La THS no mejora la función cognitiva. Existen algunas evidencias del ensayo WHI de un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan a utilizar THS combinada continua o estrógenos solos a partir de los 65 años de edad.

El aplicador intravaginal puede causar traumas locales menores, especialmente en mujeres con atrofia vaginal importante.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a la administración vaginal y la absorción sistémica mínima, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con Vagifem. Sin embargo, deben considerarse las interacciones con otros tratamientos vaginales aplicados localmente.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Vagifem no está indicado durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con Vagifem, el tratamiento debe ser retirado inmediatamente. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos hasta el momento indican que una exposición fetal involuntaria a estrógenos, no tiene efectos teratogénicos o fetotóxicos.

##### Lactancia

Vagifem no está indicado durante la lactancia.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conocen los efectos.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Acontecimientos adversos durante los ensayos clínicos:

Más de 673 pacientes han sido tratadas con Vagifem 10 microgramos en ensayos clínicos, incluyendo 497 pacientes tratadas hasta 52 semanas.

Acontecimientos adversos relacionados con estrógenos como dolor en los pechos, edema periférico y sangrado postmenopáusico, se han reportado con Vagifem 10 microgramos en frecuencia muy baja, similar a placebo, pero si se producen es más probable al comienzo del tratamiento.

Las reacciones adversas observadas con una frecuencia más elevada en pacientes tratadas con Vagifem 10 microgramos comparados respecto a placebo y que posiblemente están relacionadas con el tratamiento, se presentan a continuación:

Clase de órganos y sistemas	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Micosis vulvovaginal	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefaleas		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal	Náuseas	
<b>Trastornos del sistema reproductor y trastornos mamarios</b>	Hemorragia vaginal, secreción vaginal o molestias vaginales		
<b>Trastornos de la piel y</b>		Erupción	

<b>del tejido subcutáneo</b>			
<b>Exploraciones complementarias</b>		Aumento de peso	
<b>Trastornos vasculares</b>		Sofocos Hipertensión	

Experiencia post-comercialización:

Además de las reacciones adversas mencionadas anteriormente, las que se presentan a continuación han sido reportadas de manera espontánea por parte de pacientes tratadas con Vagifem 25 microgramos, y están relacionadas con el tratamiento. La tasa de comunicación de estas reacciones adversas espontáneas es muy rara (<1/10.000 paciente años).

- Neoplasmas benignos o malignos (incluyendo quistes y pólipos): cáncer de mama, cáncer de endometrio
- Alteraciones del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad generalizadas (por ej. reacción /shock anafiláctico)
- Alteraciones metabólicas y nutricionales: retención de líquidos
- Alteraciones psiquiátricas: insomnio
- Alteraciones del sistema nervioso: migraña agravada
- Alteraciones vasculares: trombosis venosa profunda
- Alteraciones gastrointestinales: diarrea
- Alteraciones de la piel y tejidos subcutáneos: urticaria, erupción eritematosa, erupción prurítica, prurito genital
- Alteraciones del sistema reproductivo y pechos: hiperplasia endometrial, irritación vaginal, dolor vaginal, vaginismo, ulceración vaginal
- Alteraciones generales y condiciones del lugar de administración: ineficacia del medicamento
- Exploraciones complementarias: Aumento de peso, aumento de los estrógenos en sangre.

Otras reacciones adversas se han reportado asociadas con el tratamiento sistémico con estrógeno/progestágeno. Como las estimaciones de riesgo se han elaborado a partir de datos de exposición sistémica se desconoce cómo ésto aplica a los tratamientos locales:

- Enfermedad de la vesícula
- Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular
- Probable demencia por encima de los 65 años (ver sección 4.4)

**Efectos de clase asociados con la THS sistémica**

*Los siguientes riesgos se han asociado con la THS sistémica y se aplican en menor medida a los productos de estrógenos para la aplicación vaginal, de los cuáles la exposición sistémica al estrógeno permanece dentro del rango posmenopáusico normal.*

Riesgo de cáncer de mama

Se notifica un riesgo de diagnóstico de cáncer de mama hasta 2 veces mayor en mujeres que siguen un tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos durante más de 5 años. Cualquier incremento del riesgo en usuarias de tratamiento sólo con estrógenos es sustancialmente menor que el de las usuarias de las combinaciones con estrógenos-progestágenos. El nivel de riesgo depende de la duración del uso (ver sección 4.4).

A continuación se presentan los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor estudio epidemiológico (MWS).



### Million Women Study: riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de Tratamiento

Rango de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres que no han tomado nunca THS durante un periodo de 5 años*	Tasa de riesgo e IC 95%**	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años de uso (IC 95%)
<b>THS sólo con estrógenos</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

\*Tomado de las tasas de incidencia basales en países desarrollados  
 \*\*Tasa de riesgo global. La tasa de riesgo no es constante, sino que aumenta con el aumento de la duración del uso.  
 Nota: Puesto que la incidencia basal del cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.

### WHI US: riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento

Rango de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC 95%)
<b>Estrógeno CEE sólo</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*

\*Estudio WHI en mujeres sin útero que no mostró un riesgo mayor de cáncer de mama  
Cáncer de ovario

El uso de THS sistémica se ha asociado a un riesgo ligeramente – superior de aparición de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario en mujeres que actualmente toman THS sistémica en comparación con mujeres que nunca han tomado THS (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años que han estado tomando THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por cada 2000 usuarias. En mujeres de 50 a 54 años que no toman THS, aproximadamente 2 mujeres de 2000 serán diagnosticadas con cáncer de ovario en un periodo de 5 años.

#### Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS sistémica se asocia a un aumento del riesgo relativo de 1,3 a 3 veces mayor de tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tales acontecimientos es más probable durante el primer año de la THS (ver sección 4.4). A continuación se presentan los resultados de los estudios WHI.

### Estudios WHI: riesgo adicional de TEV durante 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS (IC 95%)



**Estrógeno oral sólo\***

50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
-------	---	---------------	-----------

50-59			
-------	--	--	--

\*Estudio en mujeres sin útero

### Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso de TSH sistémica se ha asociado con un riesgo relativo hasta 1,5 veces mayor de padecer accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente hemorrágico no se ve aumentado durante el uso de la THS.

El riesgo relativo no depende de la edad ni la duración de uso, pero como el riesgo basal Es totalmente dependiente de la edad, el riesgo global de accidente en mujeres que utilizan THS aumenta con la edad (ver sección 4.4).

### **Estudios WHI combinados: riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico\* durante 5 años de uso**

Rango de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS (IC 95%)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\*No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y el hemorrágico

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano:  
<https://www.notificaram.es>

## **4.9. Sobredosis**

Vagifem está destinado a un uso intravaginal y la dosis de estradiol es muy baja. Una sobredosis es improbable, pero si ocurre, el tratamiento debe ser sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapéutico: Estrógenos naturales y semisintéticos, sólo.  
 Código ATC: G03CA03

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

El principio activo, 17 $\beta$ -estradiol sintético, es químicamente y biológicamente idéntico al estradiol endógeno humano.

El  $17\beta$ -estradiol endógeno induce y mantiene los caracteres sexuales primarios y secundarios femeninos. El efecto biológico del  $17\beta$ -estradiol se lleva a cabo a través de un número de receptores específicos de estrógenos. El complejo receptor de esteroides está unido a las células de DNA e induce la síntesis de proteínas específicas.

La maduración del epitelio vaginal es dependiente de estrógeno. Los estrógenos aumentan el número de células superficiales e intermedias y reducen el número de células basales en los frotis vaginales.

Los estrógenos mantienen el pH de la vagina alrededor del valor normal (4,5), lo cual favorece la flora bacteriana normal.

Tratamiento de los síntomas de deficiencia de estrógenos vaginales: el estrógeno aplicado por vía vaginal alivia los síntomas de la atrofia vaginal debido a la deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas.

En un estudio multicéntrico de 12 meses, doble ciego, randomizado, con grupos paralelos, controlado con placebo, se evaluó la eficacia y seguridad de Vagifem 10 microgramos en el tratamiento de los síntomas de atrofia vaginal postmenopáusica.

Tras 12 semanas de tratamiento con Vagifem 10 microgramos el cambio desde el inicio, en comparación con el tratamiento con placebo, se demostró una mejoría significativa de las tres variables principales: índice y valor de maduración vaginal, normalización del pH vaginal y alivio de los síntomas urogenitales moderados/graves considerados más preocupantes por los sujetos.

Se evaluó la seguridad del endometrio de Vagifem 10 microgramos en el ensayo antes mencionado y en un segundo ensayo multicéntrico abierto. En total, se analizaron biopsias de endometrio de 386 mujeres al principio y al final de 52 semanas de tratamiento. La tasa de incidencia de hiperplasia y/o carcinoma fue de 0,52% (95% IC 0,06%, 1,86%), indicando que no existe un aumento del riesgo.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### *Absorción*

Los estrógenos se absorben bien a través de la piel, membranas mucosas y el tracto gastrointestinal. Tras la administración vaginal, el estradiol se absorbe evitando el metabolismo de primer paso.

Un ensayo de 12 semanas unicéntrico, randomizado, abierto, en dosis múltiple, con grupos paralelos se llevó a cabo para evaluar el alcance de la absorción sistémica de estradiol de Vagifem 10 microgramos comprimidos. Los sujetos fueron randomizados 1:1 para recibir Vagifem 10 microgramos ó 25 microgramos. Se determinaron los niveles plasmáticos de estradiol (E2), estrona (E1) y estrona sulfato (E1S).

El AUC<sub>(0-24)</sub> para niveles plasmáticos de E2 aumentaron casi proporcionalmente después de la administración de Vagifem 10 microgramos y 25 microgramos. El AUC<sub>(0-24)</sub> indicó niveles más elevados de los niveles de estradiol sistémico para los comprimidos de 10 microgramos de estradiol, comparado con el estado basal del tratamiento en los días 1, 14 y 83, siendo estadísticamente significativos los días 1 y 14 (Tabla 1). Sin embargo, las concentraciones medias en plasma de E2 (C<sub>ave (0-24)</sub>) en todos los días evaluados permanecieron en el rango postmenopáusico en todos los sujetos. Los datos de los días 82 y 83 comparados con los niveles basales indican que no existe efecto acumulativo durante el tratamiento de mantenimiento de 2 veces a la semana.

### **Tabla 1 Valores de los parámetros de PK de las concentraciones de Estradiol (E2) en plasma**

## Vagifem 10 microgramos

Vagifem 10 microgramos		
	AUC <sub>(0-24)</sub> pg.h/ml (mediageom.)	C <sub>ave</sub> (0-24) pg/ml (mediageom.)
Día-1	75,65	3,15
Día 1	225,35	9,39
Día 14	157,47	6,56
Día 82	44,95	1,87
Día 83	111,41	4,64

Los niveles de estrona y estrona sulfato observados tras 12 semanas de administración de Vagifem 10 microgramos no excedieron los niveles basales, es decir, no se observó acumulación de estrona o estrona sulfato.

### Distribución

La distribución de estrógenos exógenos es similar a la de estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente en el cuerpo y se encuentran generalmente en concentraciones más altas en los órganos diana de las hormonas sexuales. Los estrógenos circulan en sangre con una importante unión a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y a albúmina.

### Biotransformación

Los estrógenos exógenos son metabolizados de igual manera que los estrógenos endógenos. Las transformaciones metabólicas se producen principalmente en el hígado. El estradiol se convierte reversiblemente a estrona y ambos pueden convertirse en estriol, que es el principal metabolito urinario. En mujeres postmenopáusicas, una parte importante de los estrógenos circulantes existen como conjugados sulfatos, especialmente sulfato de estrona, que sirve como reservorio circulante para la formación de más estrógeno activo.

### Eliminación

El estradiol, la estrona y el estriol son excretados primariamente por la orina como glucurónidos y sulfatos conjugados.

### Grupos especiales de pacientes

Se ha evaluado la extensión de la absorción sistémica de estradiol durante el tratamiento con Vagifem 10 microgramos en mujeres postmenopáusicas, sólo en el rango de edad entre 60 y 70 años (edad media 65,4 años).

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El 17β-estradiol es una sustancia conocida. Los estudios preclínicos no han proporcionado datos adicionales de importancia para la seguridad además de los presentados en otras secciones de este Resumen de Características de Producto.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Hipromelosa

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa  
Macrogol 6000

## **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No refrigerar.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Cada comprimido está contenido dentro de un aplicador desechable de un solo uso de polietileno/polipropileno. Los aplicadores se acondicionan en blísters de PVC/aluminio.

18 comprimidos vaginales con aplicador

24 comprimidos vaginales con aplicador

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Se cree que el 17 $\beta$ -estradiol representa un riesgo para el medio acuático, en especial para las poblaciones de peces.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Isdin, S.A.  
Provençals 33  
08019 Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

72171

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

28/Abril/2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre 2018

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

<http://www.aemps.gob.es/>.