

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vagirux 10 microgramos comprimidos vaginales

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 E en una de sus caras. El diámetro del comprimido es de aproximadamente 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).

4.2. Posología y forma de administración

Vagirux puede ser usado por mujeres con útero intacto o sin él.

Posología

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

El tratamiento se puede iniciar el día que convenga.

Dosis inicial

Un comprimido vaginal al día durante 2 semanas.

Dosis de mantenimiento

Un comprimido vaginal dos veces por semana.

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 estrógeno para aplicación vaginal cuya exposición sistémica al estrógeno permanece dentro del rango posmenopáusico normal, como Vagirux, no se recomienda añadir un progestágeno (ver sección 4.4 “Hiperplasia y carcinoma endometrial”)

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

Forma de administración

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

Cómo administrar Vagirux:

1. Sacar el aplicador del blíster que lo contiene.
2. Sostener el tubo y tirar del émbolo del aplicador hasta que se detenga. Colocar un comprimido vaginal en el soporte (extremo ancho) del tubo del aplicador.
3. El aplicador debe insertarse cuidadosamente en la vagina hasta el punto en que se siente cierta resistencia (8-10 cm).
4. Para liberar el comprimido vaginal, se debe presionar el émbolo hasta que se detenga. El comprimido quedará adherido a la pared vaginal de inmediato. No se caerá si la paciente se pone de pie o camina.
5. Limpiar el aplicador después de cada uso, y antes de la siguiente aplicación. Tanto el tubo como el émbolo se deben lavar utilizando un jabón suave y enjuagándolos bien con agua tibia del grifo. Tanto el tubo como el émbolo deben secarse al aire sobre una superficie limpia (p. ejem., una toalla de papel).

El aplicador deberá utilizarse hasta acabar el envase (18 ó 24 veces). Después, tirar a la basura doméstica.

4.3. Contraindicaciones

- Cáncer de mama, conocido o sospecha de padecerlo;
- Tumor maligno estrogéno-dependiente (p. ejem. cáncer de endometrio) conocido, pasado o sospechas de padecerlo;
- Sangrado vaginal no diagnosticado;
- Hiperplasia endometrial no tratada;
- Tromboembolismo venoso previo o en curso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar);
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ejem. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina (ver sección 4.4));
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ejem. 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 (pélvica y de mamas) teniendo en cuenta esta historia y las posibles contraindicaciones o advertencias de empleo. Durante el tratamiento, se recomienda realizar revisiones médicas periódicas de frecuencia y naturaleza adaptadas a cada mujer. Se debe advertir a las mujeres de qué cambios en sus senos debe informar a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” a continuación).

Las exploraciones que utilizan técnicas de diagnóstico por la imagen adecuadas, p. ejem. mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

El perfil farmacocinético de Vagirux muestra que hay una absorción sistémica muy baja de estradiol durante el tratamiento (ver sección 5.2), 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 estrógenos-dependientes, p. ejem. primer grado de herencia de cáncer de mama;
- Hipertensión;
- Alteraciones hepáticas (p. ejem. 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 farmacocinético de Vagirux 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 debe suspenderse en caso de que se descubran contraindicaciones y 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 endometrial y carcinoma

Las mujeres con útero intacto que hayan sido tratadas previamente con estrógenos solos deben examinarse con especial cuidado para excluir la hiperestimulación/malignidad del endometrio antes del inicio del tratamiento con Vagirux.

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 medicamentos con estrógenos de aplicación vaginal en los que la exposición sistémica al estrógeno permanece dentro del rango postmenopáusico normal, como Vagirux, no se recomienda añadir un progestágeno.

Durante el tratamiento con estradiol 10 microgramos comprimidos vaginales, en algunas pacientes puede producirse una absorción sistémica menor, 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 prescribirse para un periodo superior a un año sin realizar ninguna otra exploración física incluyendo una exploración ginecológica. Si durante cualquier momento del tratamiento aparece sangrado o manchado, debe determinarse 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 Vagirux deberá contactar con su médico.

La estimulación de estrógenos solos 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 medicamento 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 medicamentos con estrógenos de aplicación vaginal de los cuáles 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 medicamento.

Cáncer de mama

Los datos epidemiológicos existentes de un metaanálisis a gran escala no indican ningún aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres sin antecedentes de cáncer de mama que tomen estrógenos aplicados por vía vaginal a dosis bajas. No se sabe si los estrógenos vaginales a dosis bajas estimulan la recidiva del cáncer de mama.

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 incrementar 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 post-quirúrgicos, se deben considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV después de la cirugía. En caso de que una inmovilización prolongada siga a la cirugía programada, se recomienda interrumpir temporalmente la THS de 4 a 6 semanas antes. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer tenga una movilidad total.

En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se les puede ofrecer 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. ejem. deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos), la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya están en tratamiento anticoagulante crónico requieren una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo 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 (p. ejem. 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 tratamiento sistémico solo con estrógenos.

Accidente cerebrovascular isquémico

El tratamiento sistémico con estrógenos solos se asocia con un aumento del riesgo de hasta 1,5 veces de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, ya 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 patologías

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, y por lo tanto, los pacientes con insuficiencia cardiaca o renal deben ser cuidadosamente controlados.

Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deberán seguir un estrecho seguimiento durante el tratamiento sustitutivo con estrógenos u hormonal, dado que se han notificado casos raros 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 exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

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 captación de T3 por 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. Se pueden aumentar otras proteínas plasmáticas (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”) produzca 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 grave.

La evidencia sobre los riesgos asociados con la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en las mujeres más jóvenes, el balance beneficio-riesgo en estas mujeres puede ser más favorable que en las mujeres mayores.

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 Vagirux. Sin embargo, deben considerarse las interacciones con otros tratamientos vaginales aplicados localmente.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Vagirux no está indicado durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con Vagirux, 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

Vagirux no está indicado durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conocen efectos.

4.8. Reacciones adversas

Reacciones adversas de ensayos clínicos

Más de 673 pacientes han sido tratadas con estradiol 10 microgramos comprimidos vaginales en ensayos clínicos, incluyendo más de 497 pacientes tratadas hasta 52 semanas. Un ensayo clínico de 6 semanas con Vagirux en el que participaron un total de 430 pacientes confirmó el perfil de efectos adversos conocido en los ensayos clínicos iniciales. Se han notificado efectos adversos relacionados con estrógenos, como dolor en los senos, edema periférico y hemorragias posmenopáusicas, con la administración de estradiol 10 microgramos comprimidos vaginales con frecuencia muy baja, similar a placebo, pero si se producen, lo más probable es que estén presentes solo al comienzo del tratamiento.

A continuación se presentan las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en pacientes tratadas con estradiol 10 microgramos comprimidos vaginales en comparación con placebo y que posiblemente estén relacionadas con el tratamiento.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ≥ 1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a <1/100
Infecciones e infestaciones		Micosis vulvovaginal
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	
Trastornos vasculares		Sofocos Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción
Trastornos del sistema reproductor y trastornos	Hemorragia vaginal, secreción vaginal o molestias vaginales	

mamarios		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso

Experiencia post-comercialización:

Además de las reacciones adversas mencionadas anteriormente, las que se presentan a continuación han sido reportadas de manera espontánea por pacientes tratadas con estradiol 25 microgramos comprimidos vaginales y se consideran como posiblemente relacionadas con el tratamiento. La frecuencia de comunicación de estas reacciones adversas espontáneas es muy rara (< 1/10.000 pacientes/año):

- neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): cáncer de mama, cáncer de endometrio;
- trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad generalizadas (p. ejem. reacción anafiláctica / shock);
- trastornos del metabolismo y de la nutrición: retención de líquidos;
- trastornos psiquiátricos: insomnio;
- trastornos del sistema nervioso: migraña agravada;
- trastornos vasculares: trombosis venosa profunda;
- trastornos gastrointestinales: diarrea;
- trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: urticaria, erupción eritematosa, erupción cutánea pruriginosa, prurito genital;
- trastornos del sistema reproductor y de las mamas: hiperplasia endometrial, irritación vaginal, dolor vaginal, vaginismo, ulceración vaginal;
- trastornos generales y condiciones del sitio de administración: ineficacia del medicamento;
- exploraciones complementarias: Aumento de peso, aumento de los estrógenos en sangre.

Se han notificado otras reacciones adversas 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 esto aplica a los tratamientos locales:

- enfermedad de la vesícula
- trastornos de la piel y tejido subcutáneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular;
- demencia probable 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 medicamentos con estrógenos de aplicación vaginal, cuya exposición sistémica al estrógeno permanece dentro del rango posmenopáusico normal

Cáncer de ovario

El uso de THS *sistémica* se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor 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 utilizan THS sistémica en comparación con mujeres que nunca han utilizado THS (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años que han estado utilizando THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por cada 2000 usuarias. En mujeres de 50 a 54 años que no utilizan THS, aproximadamente 2 mujeres de 2000 serán diagnosticadas de cáncer de ovario en un periodo de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS *sistémica* se asocia con 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)	Incidenia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Relación del riesgo y 95% IC #	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS (IC 95%)
Oral con estrógenos solo*			
50 – 59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)

* 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)	Incidenia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Relación del riesgo y 95% IC #	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

Vagirux está destinado para uso intravaginal y la dosis de estradiol es muy baja. Por lo tanto, una sobredosis es poco probable, pero si ocurre, el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

El principio activo, 17 β -estradiol sintético, es química y biológicamente idéntico al estradiol endógeno humano.

El 17 β -estradiol endógeno induce y mantiene los caracteres sexuales primarios y secundarios femeninos. El efecto biológico del 17 β -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 estradiol 10 microgramos comprimidos vaginales en el tratamiento de los síntomas de atrofia vaginal postmenopáusica.

Tras 12 semanas de tratamiento con estradiol 10 microgramos comprimidos vaginales, el cambio desde el inicio, en comparación con el tratamiento con placebo, 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 estradiol 10 microgramos comprimidos vaginales 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.

Un ensayo controlado con placebo con estradiol 10 microgramos comprimidos vaginales de 6 semanas, confirmó mejoras significativas en el valor de maduración vaginal y la normalización del valor de pH.

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 del estradiol de los comprimidos vaginales de 10 microgramos de estradiol. Los sujetos fueron randomizados 1:1 para recibir estradiol 10 microgramos ó 25 microgramos. Se determinaron los niveles plasmáticos de estradiol (E2), estrona (E1) y estrona sulfato (E1S).

El $AUC_{(0-24)}$ para niveles plasmáticos de E2 aumentaron casi proporcionalmente después de la administración de comprimidos vaginales de 10 y 25 microgramos. El $AUC_{(0-24)}$ 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 ($C_{ave(0-24)}$) 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 plasmáticas de Estradiol (E2): estradiol 10 microgramos comprimidos vaginales

	$AUC_{(0-24)}$ pg.h/ml (media geom.)	$C_{ave(0-24)}$ pg/ml (media geom.)
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 estradiol 10 microgramos comprimidos vaginales no excedieron los niveles basales, es decir, no se observó acumulación de estrona o estrona sulfato.

Un estudio farmacocinético adicional de 14 días con Vagirux confirmó estos resultados.

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 estradiol 10 microgramos comprimidos vaginales 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 17 β -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 esta ficha técnica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Hipromelosa
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa
Macrogol

6.2. Incompatibilidades

No aplica.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vagirux 10 microgramos comprimidos vaginales recubiertos está acondicionado en blisters PVC/PVDC/Aluminio, envasados en cajas con un aplicador acondicionado en una doble lámina sellada.

Tamaños de envase:

18 o 24 comprimidos vaginales con un aplicador en cada caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Consulte la sección 4.2 para obtener instrucciones sobre la limpieza y eliminación del dispositivo aplicador.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Hungría

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).