



# VAGIFEM

(estradiol hemi-hidratado)

BESINS HEALTHCARE BRASIL

**Comprimidos vaginais**

**10 mcg**

## BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

---

### IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### VAGIFEM®

estradiol hemi-hidratado

### APRESENTAÇÃO

Comprimidos vaginais – estradiol hemi-hidratado 10 mcg – embalagem com 18 comprimidos acompanhados de aplicadores individuais.

### VIA VAGINAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido vaginal contém:

estradiol hemi-hidratado..... 10 mcg

Excipientes: Interior do comprimido: hipromelose, lactose monoidratada, amido, estearato de magnésio. Película de revestimento: hipromelose, macrogol.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

**Vagifem®** é destinado ao tratamento de atrofia vaginal devido à deficiência de estrógenos em mulheres na pós-menopausa.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo multicêntrico de 12 meses, duplo cego, randomizado, com grupo paralelo, controlado por placebo foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança de **Vagifem®** 10 microgramas no tratamento dos sintomas de atrofia vaginal pós-menopausa.

Após 12 semanas de tratamento com **Vagifem®** 10 microgramas, a mudança da linha basal, em comparação com o tratamento com placebo, demonstrou melhorias significativas nos 3 objetivos primários: Índice e Valor de Maturação Vaginal, normalização do pH vaginal e alívio dos sintomas urogenitais moderados/graves considerados mais incômodos pelas pacientes.

#### Índice de maturação vaginal<sup>1</sup>

**Vagifem®** 10 mcg demonstrou vantagens significativas no índice de maturação vaginal, quando comparada ao do grupo placebo, na 12ª semana de tratamento:

- A proporção média de células superficiais aumentou em 13% comparado a um aumento de 4% para o placebo [IC 95% (6,2–13,8), (p< 0,001)];
- A proporção média de células intermediárias aumentou em 24% comparado a um aumento de 5% para o placebo [IC 95% (12,3–25,0), (p< 0,001)];
- A proporção média de células parabasais diminuiu em 37% comparado a uma diminuição de 9% para o placebo

## BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

---

[IC 95% (-34,6–22,8), (p< 0,001)].

### Valor de maturação vaginal

O valor de maturação vaginal foi significativamente maior no grupo **Vagifem**<sup>®</sup> 10 mcg (31,6), comparado ao grupo placebo (8,3), (p < 0,001), após 2 semanas de tratamento. A melhora significativa foi mantida até a 12<sup>a</sup> semana de tratamento [IC 95% (15.5–23.2), (p< 0,001)].

### pH vaginal

Após a 12<sup>a</sup> semana de tratamento, a redução do pH vaginal no grupo **Vagifem**<sup>®</sup> foi significativamente maior quando comparada ao do grupo placebo [IC 95% (-1,08 – -0,55), (p< 0,001)]. As diferenças significativas entre os níveis de pH vaginal do grupo **Vagifem**<sup>®</sup> 10 mcg foram mantidas até a 52<sup>a</sup> semana de tratamento [IC 95% (-1,04 – -0,47), (p< 0,001)].

### Sintomas mais incômodos

Após a 12<sup>a</sup> semana de tratamento, os escores médios de intensidade dos sintomas urogenitais mais incômodos tiveram uma redução média significativa no grupo **Vagifem**<sup>®</sup> 10 mcg quando comparada a do grupo placebo, sendo de -0,87 para o grupo placebo e -1,23 para o grupo **Vagifem**<sup>®</sup> 10 mcg [IC 95% ([-0.55 - -0.12), (p=0.003)]. O alívio dos sintomas com o tratamento com **Vagifem**<sup>®</sup> 10 mcg eram aparentes na 4<sup>a</sup> semana de tratamento (p=0,053) e foram estatisticamente significantes na 8<sup>a</sup> semana (-0,91 para o grupo placebo e -1,20 para o grupo **Vagifem**<sup>®</sup> 10 mcg, p=0.014).

A segurança endometrial de **Vagifem**<sup>®</sup> 10 mcg foi avaliada no ensaio acima mencionado e em um segundo ensaio multicêntrico aberto. No total, 386 mulheres foram submetidas à biópsia endometrial no início e no final do tratamento de 52 semanas. A incidência de hiperplasia e/ou carcinoma foi 0,52% [IC 95% [(0,06%-1,86%)], sugerindo não haver aumento de risco.

### Referências bibliográficas:

1. Simon, J., Nachtigall, L., Gut, R., Lang, E., Archer, D.F., and Utian, W. *Obstet Gynecol* 2008; 112:1053-1060  
Ulrich; L.S.G., Naessen, T., Elia, D., Goldstein, J.A., and Eugster-Hausmann, M. *Climacteric* 2010; 13:228-237

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: estrógenos naturais e semissintéticos, simples. Código ATC: G03CA03.

#### Farmacodinâmica

O ingrediente ativo, 17 $\beta$ -estradiol sintético, é quimicamente e biologicamente idêntico ao estradiol endógeno humano. O 17 $\beta$ -estradiol endógeno induz e mantém as características sexuais femininas primárias e secundárias. O efeito biológico do 17 $\beta$ -estradiol é realizado por meio de receptores específicos de estrógenos. O complexo esteroide-receptor liga-se ao DNA das células e induz à síntese de proteínas específicas.

A maturação do epitélio vaginal é dependente de estrógenos que aumentam o número de células superficiais e intermediárias e diminuem o número de células basais no esfregaço vaginal.

## BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Os estrógenos mantêm o pH vaginal em torno da faixa de normalidade (4,5), o que aumenta a flora bacteriana normal.

### Farmacocinética

#### Absorção

Os estrógenos são bem absorvidos através da pele, das membranas mucosas e do trato gastrointestinal. Após a administração vaginal, o estradiol é absorvido, evitando o metabolismo de primeira passagem hepática.

Um ensaio de 12 semanas, em centro único, randomizado, aberto, de doses múltiplas e com grupos paralelos foi conduzido para avaliar a extensão da absorção sistêmica de estradiol do comprimido de **Vagifem**<sup>®</sup> 10 mcg. As pacientes foram randomizadas 1:1 para receber 10 microgramas ou 25 microgramas de **Vagifem**<sup>®</sup>. Os níveis plasmáticos de estradiol (E2), estrona (E1) e sulfato de estrona (E1S) foram determinados. A AUC(0-24) para os níveis plasmáticos de E2 aumentou quase proporcionalmente após a administração de 10 microgramas e 25 microgramas de **Vagifem**<sup>®</sup>. A AUC(0-24) indicou níveis sistêmicos de estradiol mais elevados para o comprimido de E2 de 10 microgramas, em comparação com a linha basal, nos dias de tratamento 1, 14 e 83, sendo estatisticamente significativa nos dias 1 e 14 (Tabela 1). No entanto, as concentrações médias plasmáticas de E2 (C<sub>ave</sub>(0-24)), em todos os dias avaliados, mantiveram-se dentro da faixa normal de pós-menopausa em todas as pacientes. Os dados dos dias 82 e 83, comparados com a linha basal, indicam que não há efeito cumulativo durante a terapia de manutenção duas vezes por semana.

Tabela 1: Valores de parâmetros farmacocinéticos de concentrações plasmáticas de estradiol (E2):

<b>Vagifem<sup>®</sup> 10 microgramas</b>		
	AUC(0-24) pg.h/ml (média geom.)	C <sub>ave</sub> (0-24) pg/ml (média geom.)
Dia -1	75.65	3.15
Dia 1	225.35	9.39
Dia 14	157.47	6.56
Dia 82	44.95	1.87
Dia 83	111.41	4.64

Os níveis de estrona e sulfato de estrona vistos após 12 semanas de administração de **Vagifem**<sup>®</sup> 10 microgramas não excederam os níveis basais, ou seja, nenhum acúmulo de estrona ou sulfato de estrona foi observado.

#### Distribuição

A distribuição dos estrógenos exógenos é semelhante à dos estrógenos endógenos. Os estrógenos são amplamente distribuídos no corpo e são geralmente encontrados em concentrações mais elevadas nos órgãos-alvo do hormônio sexual. Os estrógenos circulam no sangue em grande parte ligados à globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e albumina.

## BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

---

### **Biotransformação**

Os estrógenos exógenos são metabolizados da mesma maneira que os estrógenos endógenos. As transformações metabólicas ocorrem principalmente no fígado. O estradiol é convertido reversivelmente em estrona, e ambos podem ser convertidos em estriol, que é o principal metabolito urinário. Em mulheres na pós-menopausa, uma parcela significativa dos estrógenos circulantes existe como conjugados de sulfato, especialmente sulfato de estrona, que serve como reservatório circulante para a formação de estrógenos mais ativos.

### **Eliminação**

Estradiol, estrona e estriol são excretados na urina junto com os conjugados glicuronídeos e sulfatos.

### **Grupos de pacientes especiais**

A extensão da absorção sistêmica de estradiol durante o tratamento com **Vagifem**<sup>®</sup> 10 microgramas foi avaliada somente em mulheres na pós-menopausa com idade entre 60-70 anos (idade média de 65,4).

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- Câncer de mama conhecido, passado ou suspeito;
- Tumores malignos dependentes de estrógenos conhecidos, passados ou suspeitos (ex.: câncer de endométrio);
- Sangramento genital não diagnosticado;
- Hiperplasia endometrial não tratada;
- Tromboembolismo venoso anterior ou atual (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Transtornos trombofílicos conhecidos (ex.: deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina);
- Doença tromboembólica arterial ativa ou anterior (ex.: angina, infarto do miocárdio);
- Doença hepática aguda, histórico de doença hepática, ou enquanto os testes de função hepática não retornarem ao normal;
- Hipersensibilidade conhecida aos componentes ativos ou a qualquer dos excipientes;
- Porfiria.

**Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Para o tratamento de sintomas pós-menopausa, a TRH só deve ser iniciada para sintomas que afetem negativamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser realizada pelo menos anualmente e a TRH somente deve ser continuada enquanto o benefício compensar o risco.

As evidências sobre os riscos associados à TRH no tratamento da menopausa prematura são limitadas. No entanto, devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres mais jovens, o equilíbrio de riscos e benefícios para estas mulheres pode ser mais favorável do que em mulheres mais velhas.

### **Exames/acompanhamento médico**

## **BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE**

Antes de iniciar ou retomar a terapia hormonal um histórico médico pessoal e familiar completo deve ser obtido. Exames físicos (incluindo pélvico e de mama) devem ser orientados nesse sentido e pelas contraindicações e advertências de uso. Durante o tratamento, são recomendados exames periódicos, de frequência e natureza adaptados individualmente. As mulheres devem estar cientes que as mudanças em seus seios devem ser comunicadas ao seu médico. As investigações incluindo ferramentas apropriadas de imagem, como por exemplo, mamografias, devem ser efetuadas de acordo com as práticas atualmente aceitas de rastreio, modificadas para as necessidades clínicas de cada paciente.

O perfil farmacocinético de **Vagifem**<sup>®</sup> mostra que há uma absorção sistêmica muito baixa do estradiol durante o tratamento, no entanto, sendo um produto de TRH, o seguinte precisa ser considerado, especialmente para o uso a longo prazo ou repetido deste produto.

### **Condições que necessitam supervisão**

Se qualquer uma das seguintes condições estiverem presentes, tiver ocorrido anteriormente, e/ou tiver sido agravada durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior, a paciente deve ser supervisionada de perto. Deve ser considerado que estas condições podem reaparecer ou serem agravadas durante o tratamento com estrógenos, em particular:

- Leiomioma (miomas uterinos) ou endometriose;
- Fatores de risco para distúrbios tromboembólicos;
- Fatores de risco para tumores dependentes de estrógenos, ex.: 1º grau de hereditariedade para câncer de mama;
- Hipertensão;
- Distúrbios hepáticos (ex.: adenoma de fígado);
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular;
- Colelitíase;
- Enxaqueca ou dor de cabeça severa;
- Lúpus eritematoso sistêmico;
- Histórico de hiperplasia endometrial;
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerose.

O perfil farmacocinético de **Vagifem**<sup>®</sup> mostra que há muito baixa absorção de estradiol durante o tratamento. Devido a isto, a recorrência ou agravamento das condições acima mencionadas é menos provável do que com o tratamento sistêmico com estrógenos.

### **Razões para a retirada imediata da terapia:**

A terapia deve ser descontinuada caso uma contraindicação seja descoberta e nas seguintes situações:

- Icterícia ou deterioração da função hepática;
- Aumento significativo da pressão arterial;
- Aparecimento de dor de cabeça tipo enxaqueca;
- Gravidez.

## **BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE**

**Vagifem**<sup>®</sup> é uma preparação de estradiol de dose baixa e ação local e, portanto, a ocorrência das condições abaixo mencionadas é menos provável do que com o tratamento sistêmico com estrógenos.

### **Hiperplasia endometrial e carcinoma**

Mulheres com útero intacto com sangramento anormal de etiologia desconhecida ou mulheres com útero intacto que tenham sido previamente tratadas com estrógenos sem oposição (ex.: sem progesterona combinada) devem ser examinadas com cuidado especial, de forma a excluir a hiperestimulação/malignidade do endométrio antes do início do tratamento com **Vagifem**<sup>®</sup>.

Em mulheres com útero intacto os riscos de hiperplasia endometrial e carcinoma são aumentados quando os estrógenos são administrados sozinhos por períodos prolongados. O aumento relatado no risco de câncer endometrial entre usuárias de estrógeno isolado sistêmico varia de 2 a 12 vezes em comparação com as não usuárias, dependendo da duração do tratamento e da dose de estrógenos. Após a interrupção do tratamento, o risco pode permanecer elevado por pelo menos 10 anos.

Durante o tratamento com **Vagifem**<sup>®</sup>, um grau menor de absorção sistêmica pode ocorrer em algumas pacientes, especialmente durante as duas primeiras semanas de administração diária. No entanto, as concentrações médias plasmáticas de E2 (Cave (0-24)), em todos os dias avaliados, permaneceram dentro da faixa de normalidade na pós-menopausa em todas as pacientes.

A segurança endometrial em longo prazo (mais de um ano) ou o uso repetido de estrógeno administrado por via vaginal é incerta. Portanto, se repetido, o tratamento deve ser avaliado pelo menos anualmente, com especial atenção dada a quaisquer sintomas de hiperplasia endometrial ou carcinoma.

Como regra geral, a terapia de reposição de estrógeno não deve ser prescrita por mais de um ano sem realizar outro exame físico, incluindo os ginecológicos.

Se ocorrer sangramento ou sangramento de escape a qualquer momento durante a terapia, a razão deve ser investigada, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir malignidade endometrial.

A mulher deve ser aconselhada a contatar o seu médico caso ocorra sangramento ou sangramento de escape durante o tratamento com **Vagifem**<sup>®</sup>.

A estimulação estrogênica sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna nos focos residuais da endometriose. Portanto, é aconselhável ter cuidado ao usar este produto em mulheres que sofreram histerectomia por causa de endometriose, especialmente se possuem endometriose residual.

### **Câncer de mama**

A evidência geral sugere um risco aumentado de câncer de mama em mulheres que utilizam estrógeno e progestágeno combinados e possivelmente também TRH de estrógeno isolado, o que é dependente da duração da TRH.

O ensaio WHI não constatou aumento no risco de câncer de mama em mulheres histerectomizadas usando TRH de estrogênica isolada. Estudos observacionais relataram, em sua maioria, um pequeno aumento no risco de ter câncer de mama diagnosticado, o que é substancialmente menor do que o encontrado em usuárias de combinações de estrógeno e progestágeno.

O risco adicional torna-se aparente dentro de alguns anos de uso, mas retorna à linha basal dentro de poucos anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento.

## **BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE**

---

Uma relação entre o risco de câncer de mama e a terapia com baixa dose de estrógeno vaginal é incerta.

A TRH, especialmente o tratamento combinado de estrogênio e progestágeno, aumenta a densidade das imagens mamográficas, o que pode afetar adversamente a detecção radiológica do câncer de mama.

### **Câncer de ovário**

O câncer de ovário é muito mais raro do que o câncer de mama. O uso prolongado (pelo menos de 5 a 10 anos) de produtos de TRH de estrogênio isolado tem sido associado a um risco ligeiramente aumentado de câncer de ovário. Alguns estudos, incluindo o ensaio WHI, sugerem que o uso em longo prazo de TRH combinada pode proporcionar um risco semelhante ou um pouco menor.

Uma relação entre o risco de câncer de ovário e a terapia local com baixa dose de estrogênio vaginal é incerta.

### **Tromboembolismo venoso**

A TRH está associada a um risco de 1,3 a 3 vezes de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano de TRH do que mais tarde.

As pacientes com estados trombofílicos conhecidos têm um risco maior de TEV e a TRH pode aumentar esse risco. Portanto, a TRH é contraindicada para estas pacientes.

Fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem o uso de estrogênios, idade avançada, cirurgia de grande porte, imobilização prolongada, obesidade (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), período de gravidez/pós-parto, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e câncer. Não há consenso sobre o possível papel das veias varicosas na TEV.

Uma relação entre tromboembolismo venoso e terapia com baixa dose de estrogênio vaginal é incerta.

Como em todas as pacientes no pós-operatório, medidas profiláticas devem ser consideradas para prevenir TEV após cirurgia. Se a imobilização prolongada for seguida de cirurgia eletiva, é recomendado parar temporariamente a TRH de 4 a 6 semanas antes. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher tenha a sua mobilidade recuperada.

Em mulheres sem histórico pessoal de TEV, mas com familiar de primeiro grau com histórico de trombose em idade jovem, o exame pode ser oferecido após aconselhamento cuidadoso sobre suas limitações (apenas uma proporção de problemas trombofílicos é identificada pelo exame).

Se for identificado um problema trombofílico que segregue com trombose em membros da família, ou se o problema for 'grave' (por exemplo, deficiência de antitrombina, proteína S ou proteína C, ou uma combinação de problemas) a TRH é contraindicada.

As mulheres já em tratamento crônico com anticoagulante requerem uma análise cuidadosa do risco-benefício do uso da TRH.

Caso se desenvolva TEV após iniciar a terapia, o medicamento deve ser descontinuado. As pacientes devem ser avisadas para entrar imediatamente em contato com seus médicos quando perceberem um sintoma tromboembólico (por exemplo, inchaço doloroso de uma perna, dor súbita no peito, dispneia).

### **Doença arterial coronária (DAC)**

Não há evidências de ensaios clínicos randomizados, controlados e de proteção contra infarto do miocárdio em



## **BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE**

mulheres com ou sem DAC existente, que receberam terapia combinada de estrógeno e progestágeno ou de estrógeno isolado.

Os dados controlados randomizados não indicaram risco aumentado de DAC em mulheres hysterectomizadas usando a terapia de estrógeno isolado.

### **Acidente vascular cerebral isquêmico**

As terapias combinadas de estrógeno e progestágeno e de estrógeno isolado estão associadas a um aumento de até 1,5 vez no risco de AVC isquêmico. O risco relativo não muda com a idade ou o tempo desde a menopausa. No entanto, como o risco de AVC é fortemente dependente da idade, o risco geral de AVC em mulheres que usam a TRH aumenta com a idade.

Uma relação entre AVC isquêmico e a terapia local com baixa dose de estrógeno vaginal é incerta.

### **Outras condições**

Estrógenos podem causar retenção de líquidos, e, portanto, as pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas.

Mulheres com hipertrigliceridemia preexistente devem ser seguidas de perto durante a terapia de reposição estrogênica ou de reposição hormonal, uma vez que foram relatados casos raros de grandes aumentos de triglicérides plasmáticos, levando à pancreatite, com a terapia de estrógeno.

A relação entre a hipertrigliceridemia pré-existente e a terapia com baixa dose de estrógeno vaginal é desconhecida. Os estrógenos aumentam a globulina ligadora de tiroxina (TBG), levando a um aumento do hormônio tireoidiano circulante total, T3 e T4. As concentrações de T3 e T4 livre permanecem inalteradas. Outras proteínas ligadoras podem estar elevadas no soro, como a globulina ligadora de corticosteroide (CBG) e a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), ocasionando aumento de corticosteroides e esteroides sexuais circulantes, respectivamente. As concentrações de hormônio livre ou biologicamente ativo permanecem inalteradas. Outras proteínas do plasma podem ser aumentadas (substrato de angiotensina/renina, alfa-1 antitripsina, ceruloplasmina).

A absorção sistêmica mínima do estradiol com a administração vaginal local é provável que resulte em efeitos menos pronunciados nas proteínas ligadoras plasmáticas, do que com hormônios sistêmicos.

A TRH não melhora a função cognitiva. Há algumas evidências do ensaio WHI do aumento do risco de provável demência em mulheres que começam a utilizar a TRH contínua combinada ou de estrógeno isolado após a idade de 65 anos.

O aplicador intravaginal pode causar pequenos traumas locais, especialmente em mulheres com atrofia vaginal grave.

### **Capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não há efeitos conhecidos.

### **Gravidez**

**Vagifem®** não é indicado durante a gravidez. Caso ocorra a gravidez durante tratamento com **Vagifem®**, o tratamento deve ser retirado imediatamente. Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos até a

## BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

atualidade relevantes para a exposição fetal inadvertida aos estrógenos não indicam efeitos teratogênicos ou fetotóxicos.

**Categoria X de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

### Lactação

**Vagifem<sup>®</sup>** não é indicado durante a lactação.

### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como o estrógeno no **Vagifem<sup>®</sup>** é administrado de forma intravaginal, e devido aos baixos níveis de estradiol liberados, é improvável que quaisquer interações medicamentosas clinicamente relevantes ocorram com **Vagifem<sup>®</sup>**. No entanto, o metabolismo de estrógenos pode ser aumentado pelo uso concomitante de substâncias conhecidas por induzir enzimas metabolizadoras de medicamentos, especificamente as enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (por exemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (por exemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como fortes inibidores, por contraste apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteroides. As preparações à base de plantas contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo dos estrógenos.

### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

#### Cuidados de armazenamento

**Vagifem<sup>®</sup>** deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Não refrigerar.

#### Prazo de validade

24 meses após a data de fabricação impressa no cartucho.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### Características Físicas

Comprimido branco, biconvexo, revestido por película, gravado com NOVO 278 em um dos lados. Diâmetro de 6 mm.

Cada comprimido individual está contido em um aplicador descartável, de uso único, de polietileno/polipropileno. Os aplicadores são embalados separadamente em blisters de PVC/folha de alumínio.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

#### Posologia

Dose inicial: Um comprimido vaginal de 10 mcg diariamente por 2 semanas.

Dose de manutenção: Um comprimido vaginal duas vezes por semana.

## BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Regime de doses							
Dia	1	2	3	4	5	6	7
Semana 1	●	●	●	●	●	●	●
Semana 2	●	●	●	●	●	●	●
Manutenção			●			●	

O tratamento pode ser iniciado em qualquer dia, que seja conveniente.

Para o início e continuidade do tratamento de sintomas da pós-menopausa, deve-se utilizar a mínima dose eficaz, pelo período mais curto.

**Vagifem**<sup>®</sup> é uma terapia vaginal local e em mulheres com um útero intacto, não é necessário tratamento progestagênico. **Vagifem**<sup>®</sup> pode ser utilizado em mulheres com ou sem útero intacto.

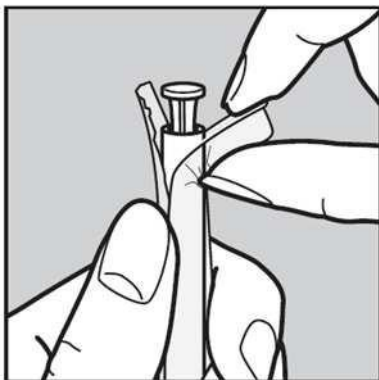
Infecções vaginais devem ser tratadas antes do início da terapia com **Vagifem**<sup>®</sup>.

A experiência no tratamento de mulheres acima de 65 anos é limitada.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

### Modo de Usar

**Vagifem**<sup>®</sup> é administrado de forma intravaginal, como terapia local de estrogênio com uso de aplicador.

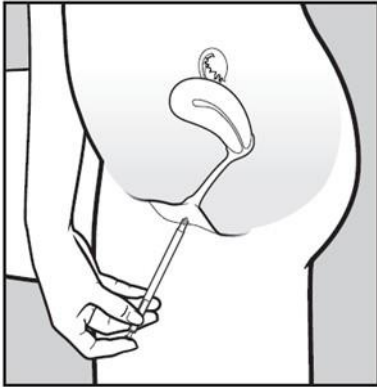


Rasgue uma única embalagem do blister.

Abra a extremidade do êmbolo, como mostrado na figura.

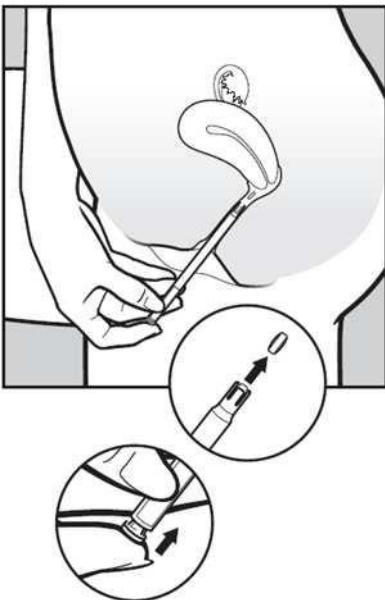
## BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

---



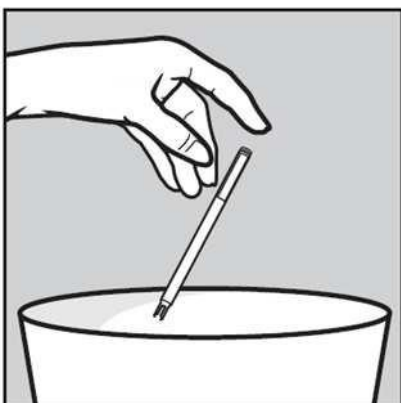
Introduza o aplicador cuidadosamente na vagina.

Pare quando puder sentir alguma resistência (8 a 10 cm).



Para liberar o comprimido, pressione suavemente o botão até sentir um clique.

O comprimido irá, imediatamente, aderir na parede da vagina. Não cairá se você ficar de pé ou andar.



Retire o aplicador e jogue-o fora.

## BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

Mais de 673 pacientes foram tratadas com **Vagifem**<sup>®</sup> 10 microgramas em ensaios clínicos, incluindo mais de 497 pacientes tratadas por até 52 semanas.

Eventos adversos relacionados ao estrógeno, como dor na mama, edema periférico e sangramentos pós-menopausa foram relatados em taxas muito baixas com **Vagifem**<sup>®</sup> 10 microgramas, semelhantes ao placebo. Quando ocorreram estiveram geralmente presentes apenas no início do tratamento. Os eventos adversos observados com maior frequência em pacientes tratadas com **Vagifem**<sup>®</sup> 10 microgramas, em comparação com o placebo, e que possivelmente estão relacionados ao tratamento são apresentados abaixo.

Classe de órgão do sistema	Comum (> 1/100 e ≤ 1/10)	Incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)	Raro (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)
Infecções e infestações		Infecção micótica vulvovaginal	
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça		
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal	Náuseas	
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Hemorragia vaginal, corrimento vaginal ou desconforto vaginal		
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo		Erupção cutânea	
Investigações		Aumento de peso	
Distúrbios vasculares		Ondas de calor Hipertensão	

#### Reações Adversas Medicamentosas de fontes de pós-comercialização

Além das reações adversas medicamentosas mencionadas acima, aquelas apresentadas a seguir têm sido relatadas espontaneamente em pacientes tratadas com **Vagifem**<sup>®</sup> 10 microgramas e são consideradas como possivelmente relacionadas ao tratamento. As frequências das reações adversas medicamentosas mencionadas abaixo não podem ser classificadas porque essas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto:

- Neoplasias benignas e malignas (incluindo cistos e pólipos): câncer de mama, câncer de endométrio;
- Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade generalizada (ex.: reação/choque anafilático);
- Distúrbios do metabolismo e nutrição: retenção de líquidos;
- Transtornos psiquiátricos: insônia;
- Distúrbios do sistema nervoso: enxaqueca agravada;
- Distúrbios vasculares: trombose venosa profunda;
- Distúrbios gastrointestinais: diarreia;

## BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

- Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo: urticária, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea pruriginosa;
- Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama: hiperplasia endometrial, irritação vaginal, dor vaginal, vaginismo, ulceração vaginal, dor vulvovaginal<sup>1</sup>, prurido genital;
- Distúrbios gerais e condições do local de administração: reação no local da aplicação<sup>2</sup>, ineficácia terapêutica, lesão associada ao dispositivo<sup>3</sup>;
- Investigações: aumento de peso, aumento do estrógeno sanguíneo.

<sup>1</sup>Incluindo sensação de queimação vulvovaginal.

<sup>2</sup>Reações alérgicas locais incluindo eritema vulvovaginal, eritema vaginal, rash vulvovaginal, rash genital.

<sup>3</sup>Pequeno trauma local causado pelo aplicador intravaginal.

Outras reações adversas foram relatadas em associação com o tratamento com estrógeno. As estimativas de risco foram delineadas a partir da exposição sistêmica e não se sabe como estas se aplicam aos tratamentos locais:

- Infarto do miocárdio, doença cardíaca congestiva;
- Acidente vascular cerebral;
- Doença da vesícula biliar;
- Distúrbios de pele e subcutâneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular;
- Aumento no tamanho de miomas;
- Epilepsia;
- Transtorno de libido;
- Deterioração da asma;
- Provável demência acima dos 65 anos.

### Risco de câncer de mama

As estimativas de risco foram delineadas a partir da exposição sistêmica e não se sabe como estas se aplicam aos tratamentos locais.

Relata-se aumento em até 2 vezes no risco de ter câncer de mama diagnosticado em mulheres que utilizam a terapia combinada de estrógeno e progestágeno por mais de 5 anos.

Qualquer risco aumentado em usuárias de terapia de estrógeno isolado é substancialmente mais baixo do que a observada em usuárias de terapia combinada de estrógeno e progestágeno.

O nível de risco é dependente da duração do uso.

São apresentados resultados do maior ensaio randomizado controlado por placebo (estudo WHI) e maior estudo epidemiológico (MWS).

Estudo de um Milhão de Mulheres – Risco adicional estimado de câncer de mama após 5 anos de uso

Faixa etária (anos)	Incidência por 1.000 nunca usuárias de TRH# durante um período mais de 5 anos*	Taxa de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias TRH por mais de 5 anos (IC 95%)

## BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

		TRH de estrógeno isolado	
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
		Estrógeno-progestagênio combinados	
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5 – 7)
* Considerado das taxas de incidência basais nos países desenvolvidos.			
# Taxa de risco geral. A taxa de risco não é constante, mas aumentará com o aumento da duração do uso.			
Nota: visto que a incidência de antecedentes de câncer de mama difere por país da UE, o número de casos adicionais de câncer de mama também irá mudar proporcionalmente.			

### Estudos de WHI nos EUA – risco adicional de câncer de mama após uso de 5 anos

Faixa etária (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo por mais de 5	Taxa de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH por mais de 5 anos (IC 95%)
		CEE estrógeno isolado	
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
		CEE+MPA estrógeno e progestagênio ‡	
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

\* Estudo de WHI em mulheres sem útero, que não mostraram um aumento no risco de câncer de mama.

‡ Quando a análise se restringiu às mulheres que não haviam utilizado TRH anteriormente ao estudo não houve risco aumentado aparente durante os primeiros 5 anos de tratamento: após 5 anos o risco era maior do que em não usuárias.

### Risco de câncer endometrial

#### Mulheres na pós-menopausa com útero

O risco de câncer endometrial é de cerca de 5 em cada 1.000 mulheres com útero não utilizando TRH.

Em mulheres com útero, o uso de TRH sistêmica de estrógeno isolado não é recomendado, porque aumenta o risco de câncer endometrial.

Dependendo da duração do uso de terapia sistêmica de estrógeno isolado e da dosagem de estrógeno, o aumento no risco de câncer endometrial em estudos epidemiológicos variou entre 5 e 55 casos extras diagnosticados em cada 1.000 mulheres entre idades de 50 e 65 anos.

A adição de um progestágeno à terapia sistêmica de estrógeno durante pelo menos 12 dias por ciclo pode evitar este risco aumentado. No Estudo de um Milhão de Mulheres, a utilização de cinco anos da TRH combinada (sequencial ou contínua) não aumentou o risco de câncer endometrial [(RR de 1,0 (0,8-1,2)].

#### Câncer de ovário

As estimativas de risco foram delineadas a partir da exposição sistêmica e não se sabe como estas se aplicam aos tratamentos locais.

O uso prolongado de TRH com estrógeno isolado e com estrógeno e progestágeno combinados tem sido associado a um risco ligeiramente aumentado de câncer de ovário. No Estudo de um Milhão de Mulheres, 5 anos de TRH resultou em 1 caso extra a cada 2.500 usuárias.

## BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

### Risco de tromboembolismo venoso

As estimativas de risco foram delineadas a partir da exposição sistêmica e não se sabe como estas se aplicam aos tratamentos locais.

A TRH está associada a um risco relativo aumentado de 1,3 a 3 vezes de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano do uso de TRH. Resultados dos estudos de WHI são apresentados:

Estudos de WHI – Risco adicional de TEV com uso por mais de 5 anos

Faixa etária (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo por mais de 5 anos	Taxa de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH
<b>Estrógeno isolado oral*</b>			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
<b>Estrógeno-progestagênio orais combinados</b>			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

\* Estudo em mulheres sem útero.

### Risco de doença arterial coronariana

As estimativas de risco foram delineadas a partir da exposição sistêmica e não se sabe como estas se aplicam aos tratamentos locais.

O risco de doença arterial coronariana é ligeiramente aumentado em usuárias de TRH combinada de estrógeno e progestágeno em idade superior a 60 anos.

### Risco de AVC isquêmico

As estimativas de risco foram delineadas a partir da exposição sistêmica e não se sabe como estas se aplicam aos tratamentos locais.

O uso de terapia de estrógeno isolado e de estrógeno e progestágeno associados está associado com um aumento de risco relativo de até 1,5 vezes de acidente vascular cerebral isquêmico. O risco de AVC hemorrágico não é aumentado durante o uso da TRH.

Este risco relativo não é dependente da idade ou duração do uso, mas como o risco basal é fortemente dependente da idade, o risco geral de acidente vascular cerebral em mulheres que usam TRH irá aumentar com a idade.

Estudos combinados de WHI – Risco adicional de AVC isquêmico\* com uso por mais de 5 anos

Faixa etária (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo por mais de 5 anos	Taxa de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH por mais de 5 anos
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\* Nenhuma diferenciação foi feita entre AVC isquêmico e hemorrágico.

*Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women Principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA July 17, 2002.*



## BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

*Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet August 9, 2003.*

### População pediátrica

Não há dados clínicos sobre uso em crianças.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

### 10. SUPERDOSE

A superdose de estradiol por via oral pode causar: náuseas e vômitos. **Vagifem**<sup>®</sup> destina-se ao uso intravaginal e a dose de estradiol é muito baixa. A superdose, portanto, é improvável, mas se isso ocorrer, o tratamento consiste na suspensão do medicamento e cuidados sintomáticos.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### DIZERES LEGAIS

Reg. MS. 1.8759.0007

Farm. Resp.: Talita Tonelato Menezes - CRF/SP 74.229

### Registrado e importado por:

Besins Healthcare Brasil Com. Dist. Med. Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1658 - São Paulo/SP

CNPJ: 11.082.598/0001-21

### Fabricado e embalado por:

Novo Nordisk A/S

Novo Allé - DK-2760 Maaloev - Dinamarca

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/12/2022.**



**Vagifem**<sup>®</sup> é uma marca registrada de propriedade da Novo Nordisk HealthCare AG, Suíça.

## **BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE**

---

© 2020

Novo Nordisk A/S

**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/05/2020	1586426/20-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula	21/12/2015	1137333/16-4	Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	18/05/2020	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	10 MCG COM REV VAG CT ENVOL APLIC PREENC PLAS PE/PP OPC X 18 10 MCG COM REV VAG CT ENVOL APLIC PREENC PLAS PE/PP OPC X 24
02/06/2020	1744724/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	VP: Apresentações VPS: Apresentações	VP/VPS	10 MCG COM REV VAG CT ENVOL APLIC PREENC PLAS PE/PP OPC X 18
08/07/2020	2196131/20-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP/VPS	10 MCG COM REV VAG CT ENVOL APLIC PREENC PLAS PE/PP OPC X 18
23/04/2021	1556809/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: Composição, 8 VPS: Composição, 9	VP e VPS	10 MCG COM REV VAG CT ENVOL APLIC PREENC PLAS PE/PP OPC X 18

08/12/2022	N/A	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 6 e 8 VPS: 8 e 9	VP e VPS	10 MCG COM REV VAG CT ENVOL APLIC PREENC PLAS PE/PP OPC X 18
------------	-----	---	---	---	---	---	-------------------------	----------	--