



VAGIFEM[®]
(estradiol)

BESINS HEALTHCARE BRASIL

Comprimidos revestidos
10 mcg

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VAGIFEM®

estradiol

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos – estradiol 10 mcg – embalagem com 18 comprimidos revestidos acompanhados de aplicadores individuais.

VIA VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

estradiol hemi-hidratado (equivalente a 10 mcg de estradiol) 10,3 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 vaginal¹

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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

[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 [IC 95% (-34,6–22,8), ($p < 0,001$)].

Valor de maturação vaginal

O valor de maturação vaginal foi significativamente maior no grupo **Vagifem**[®] 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 12ª semana de tratamento [IC 95% (15,5–23,2), ($p < 0,001$)].

pH vaginal

Após a 12ª semana de tratamento, a redução do pH vaginal no grupo **Vagifem**[®] 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**[®] 10 mcg foram mantidas até a 52ª semana de tratamento [IC 95% (-1,04 – -0,47), ($p < 0,001$)].

Sintomas mais incômodos

Após a 12ª semana de tratamento, os escores médios de intensidade dos sintomas urogenitais mais incômodos tiveram uma redução média significativa no grupo **Vagifem**[®] 10 mcg quando comparada a do grupo placebo, sendo de -0,87 para o grupo placebo e -1,23 para o grupo **Vagifem**[®] 10 mcg [IC 95% (-0,55 – -0,12), ($p = 0,003$)]. O alívio dos sintomas com o tratamento com **Vagifem**[®] 10 mcg eram aparentes na 4ª semana de tratamento ($p = 0,053$) e foram estatisticamente significantes na 8ª semana (-0,91 para o grupo placebo e -1,20 para o grupo **Vagifem**[®] 10 mcg, $p = 0,014$).

A segurança endometrial de **Vagifem**[®] 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
2. 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 β -estradiol sintético, é quimicamente e biologicamente idêntico ao estradiol endógeno humano. O 17 β -estradiol endógeno induz e mantém as características sexuais femininas primárias e

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

secundárias. O efeito biológico do 17 β -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. 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**[®] 10 mcg. As pacientes foram randomizadas 1:1 para receber 10 microgramas ou 25 microgramas de **Vagifem**[®]. 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**[®]. 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 significante nos dias 1 e 14 (Tabela 1). No entanto, as concentrações médias plasmáticas de E2 (C_{ave} (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):

Vagifem[®] 10 microgramas		
	AUC(0-24)	C _{ave} (0-24)
	pg.h/ml	pg/ml
	(média geom.)	(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**[®] 10 microgramas não excederam os níveis basais, ou seja, nenhum acúmulo de estrona ou sulfato de estrona foi observado.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

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.

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**® 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.

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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Categoria X de risco na gravidez: Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício para a paciente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Lactação

Vagifem® não é indicado durante a lactação.

Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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

Antes de iniciar ou retomar a terapia hormonal um histórico médico pessoal e familiar completo deve ser obtido. Nesse sentido, e levando-se em consideração as contraindicações e advertências de uso, exames físicos (incluindo pélvico e de mama) devem ser realizados. 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®** 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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

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®** 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.

Vagifem® 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®**.

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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

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®**, 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®**.

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 epidemiológica geral mostra um risco aumentado de câncer de mama em mulheres que utilizam a terapia combinada de estrógeno e progestágeno pela via de administração sistêmica ou TRH de estrógeno isolado sistêmico, o que é dependente da duração da TRH.

Dados de uma grande metanálise sugeriram um menor risco de câncer de mama em mulheres sem histórico de câncer de mama que utilizam somente estrogênios em baixas doses aplicadas por via vaginal. Essa metanálise incluiu estudos que não foram especificamente desenhados para avaliar o efeito do tratamento com estrógenos quando administrados pela via vaginal. Não se sabe se estrogênios vaginais em baixas doses estimulam a recorrência do câncer de mama. O ensaio WHI não constatou aumento no risco de câncer de mama em mulheres histerectomizadas usando TRH com estrógeno isolado. 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.

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 estrógeno 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. Evidências epidemiológicas de uma outra grande metanálise sugerem um risco ligeiramente aumentado em mulheres que usam apenas estrógeno ou TRH

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

com estrógeno-progestágeno combinados sistêmicos, que se torna aparente dentro de 5 anos de uso e diminui com o tempo após a interrupção. 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 estrógeno 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 estrógenos, idade avançada, cirurgia de grande porte, imobilização prolongada, obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), 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 estrógeno 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 uma alteração trombofílica que segregue com trombose em membros da família, ou se a alteração for 'grave' (por exemplo, deficiência de antitrombina, proteína S ou proteína C, ou uma combinação de alterações) 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 coronariana (DAC)

Não há evidências de ensaios clínicos randomizados, controlados e de proteção contra infarto do miocárdio em 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 histerectomizadas usando a terapia de estrógeno isolado.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Acidente vascular cerebral isquêmico

As terapias combinadas de estrogênio e progestágeno e de estrogênio 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 estrogênio 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 estrogênio.

A relação entre a hipertrigliceridemia pré-existente e a terapia com baixa dose de estrogênio 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 estrogênio 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como o estrogênio no **Vagifem®** é administrado de forma intravaginal, e devido aos baixos níveis de estradiol liberados, é improvável que quaisquer interações medicamentosas clinicamente relevantes ocorram com **Vagifem®**. 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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

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® deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

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 revestido de 10 mcg diariamente por 2 semanas.

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

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.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

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

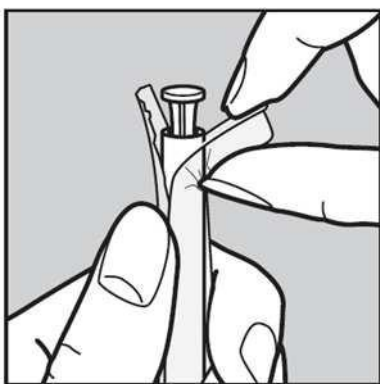
Infecções vaginais devem ser tratadas antes do início da terapia com **Vagifem®**.

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

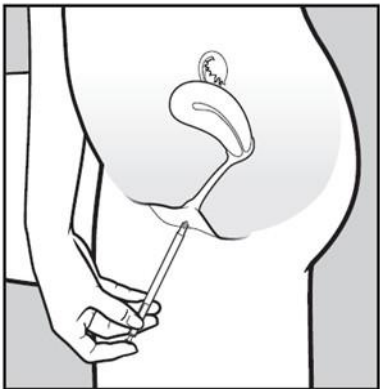
Modo de Usar

Vagifem® é administrado de forma intravaginal, como terapia local de estrógeno com uso de aplicador.



Rasgue uma única embalagem do blister.

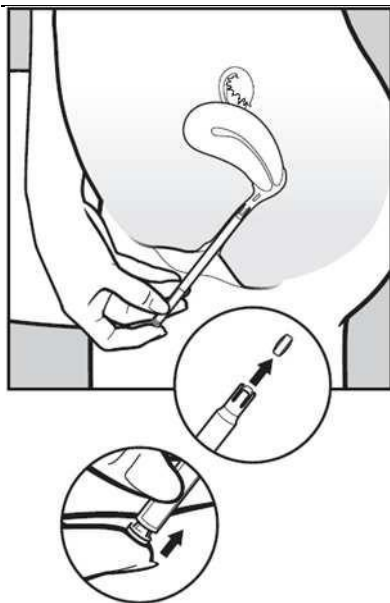
Abra a extremidade do êmbolo, como mostrado na figura.



Introduza o aplicador cuidadosamente na vagina.

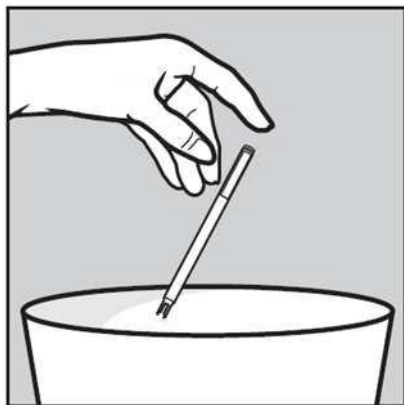
Pare quando puder sentir alguma resistência (8 a 10 cm).

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE



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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Eventos adversos relacionados ao estrogênio, como dor na mama, edema periférico e sangramentos pós-menopausa foram relatados em taxas muito baixas com **Vagifem**[®] 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**[®] 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 $\leq 1/10$)	Incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$)	Raro ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$)

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

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®** 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;
- 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 vulvovaginal¹, prurido genital;
- Distúrbios gerais e condições do local de administração: reação no local da aplicação², ineficácia terapêutica, lesão associada ao dispositivo³;
- Investigações: aumento de peso, aumento do estrógeno sanguíneo.

¹Incluindo sensação de queimação vulvovaginal.

²Reações alérgicas locais incluindo eritema vulvovaginal, eritema vaginal, rash vulvovaginal, rash genital.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

³Pequeno 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%)
TRH de estrógeno isolado			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)
Estrógeno-progestágeno 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.			

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

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 ou associado a progestágeno por via sistêmica tem sido associado a um risco ligeiramente aumentado de ter diagnóstico de câncer de ovário. Uma metanálise de 52 estudos epidemiológicos relatou um risco aumentado de câncer de ovário em mulheres em uso de TRH, em comparação com mulheres que nunca usaram TRH (RR 1,43; IC de 95%; 1,31-1,56). Para mulheres de 50 a 54 anos em uso de TRH há 5 anos foi demonstrado próximo a 1 caso extra a cada 2.000 usuárias. Nas mulheres de 50 a 54 anos que não fazem terapia de reposição hormonal, cerca de 2 mulheres em 2.000 serão diagnosticadas com câncer de ovário após um período de 5 anos.

Os dados desta metanálise sugerem que 5 anos de uso de terapia hormonal a partir dos 50 anos de idade resultam em cerca de 1 morte adicional por câncer de ovário a cada 1700 usuárias e que 10 anos de terapia hormonal a partir dos 50 anos resultam em 1 morte adicional por câncer de ovário a cada 800 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
Estrógeno isolado oral*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Estrógeno-progestagênio orais combinados			
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.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

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.

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®** 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

Registro 1.8759.0007

Produzido por:

Novo Nordisk A/S

Malov - Dinamarca

Importado e registrado por:

Besins Healthcare Brasil Comercial e Distribuidora de Medicamentos Ltda.

Av. Monte Líbano (LOT M II P I LOGÍSTICO), 1.481, Anexo 1.507 – Jardim Ermida I – Jundiaí – SP

CNPJ: 11.082.598/0003-93

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/09/2025.



0800 777 24 30

sac@besins-healthcare.com

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE



BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

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	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/12/2015	1137333/16-4	1456 – MEDICAMENTO NOVO - 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	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	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	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP/VPS	10 MCG COM REV VAG CT ENVOL APLIC PREENC PLAS PE/PP OPC X 18

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

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
23/04/2021	1556809/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	-	-	-	-	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	5028072/22-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - 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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

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
26/01/2024	0101881/24-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2023	1143876/23-7	70144 – AFE – Alteração – Modificação na extensão do CNPJ da matriz, exclusivamente em virtude do ato declaratório executivo nº 37/2007 da Receita Federal do Brasil (exceto AFE Produtos para Saúde – por estabelecimento)	29/12/2023	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP e VPS	10 MCG COM REV VAG CT ENVOL APLIC PREENC PLAS PE/PP OPC X 18

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

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
07/05/2024	0608894/24-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/12/2020	4464337/20-3	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	10/04/2024	VP: 3, 4 e 8 VPS: 2, 4, 5 e 9	VP e VPS	10 MCG COM REV VAG CT ENVOL APLIC PREENC PLAS PE/PP OPC X 18
05/09/2025	N/A	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: Capa, Identificação do Medicamento, Apresentação, Composição, 5, 6, Dizeres Legais VPS: Capa, Identificação do Medicamento, Apresentação, Composição, 7, 8, Dizeres Legais	VP e VPS	10 MCG COM REV VAG CT ENVOL APLIC PREENC PLAS PE/PP OPC X 18