

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Vagifem® 10 µg (Estradiol)
Forma farmacéutica:	Comprimido vaginal
Fortaleza:	0,0100 mg
Presentación:	Estuche por 18 ó 24 aplicadores (Tubo de PEAD con émbolo de PP) con un comprimido cada uno, envasados en blísteres de PVDC/AL/PVC con 6 aplicadores cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	Novo Nordisk A/S, Dinamarca.
Fabricante, país:	Novo Nordisk A/S, Dinamarca.
Número de Registro Sanitario:	M-14-216-G03
Fecha de Inscripción:	20 de octubre 2014.
Composición:	Cada comprimido vaginal contiene: Estradiol 0,0100 mg (eq. 0,0103 mg de de estradiol hemihidrato)
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. No refrigerar.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la atrofia vaginal por causa de la deficiencia de estrógeno en mujeres postmenopáusicas.

La experiencia se limita al tratamiento de mujeres mayores de 65 años.

Contraindicaciones:

Pacientes que tengan, hayan tenido o sospechen tener cáncer de mama.

Pacientes que tengan, hayan tenido o sospechen tener tumores malignos estrógeno dependientes (por ej. cáncer de endometrio).

Hemorragia genital no diagnosticada.

Hiperplasia endometrial no tratada.

Pacientes que tengan o hayan tenido tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).

Pacientes que tengan trastornos trombofílicos (por ej. Deficiencia de proteína C, de proteína S, o deficiencia de antitrombina).

Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (por ejemplo, angina, infarto de miocardio).

Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática siempre y cuando las pruebas de función hepática no hayan podido volver a la normalidad.

Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Porfiria.

Embarazo.

Lactancia.

Precauciones

Ver advertencias

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Para el tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, la THR- Terapia Hormonal de Reemplazo-solo debe iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida. En cada caso, debe realizarse una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios por lo menos una vez al año y la THR solo se debe continuar siempre y cuando los beneficios superen los riesgos.

Exámen médico/seguimiento

Antes de iniciar o restablecer la terapia hormonal, se debe obtener un completo historial médico y familiar. El exámen físico (incluyendo pelvis y mamas) debe guiarse por dicho historial y por las contraindicaciones y advertencias de uso. Durante el tratamiento, se recomienda efectuar chequeos médicos periódicos cuya frecuencia e índole estén adaptados a cada mujer. Se les debería notificar a las mujeres qué cambios en sus mamas deberían comunicarse a sus doctores o enfermeras. Se deberían realizar investigaciones incluyendo herramientas de imágenes apropiadas, por ejemplo mamografía, de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas, modificadas según las necesidades clínicas de cada persona.

El perfil farmacocinético de Vagifem muestra que hay muy baja absorción sistémica de estradiol durante el tratamiento, sin embargo, al ser un producto de THR es la siguiente necesidad por considerar, sobre todo en el uso prolongado o repetido de este producto.

Condiciones que requieren supervisión

Si se presenta cualquiera de las siguientes condiciones, ha ocurrido previamente y/o se ha agravado durante el embarazo o el tratamiento hormonal previo, la paciente debe ser supervisada cuidadosamente. Hay que tener en cuenta que estas condiciones pueden repetirse o agravarse durante el tratamiento con estrógenos, en particular las siguientes:

Leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis

Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (véase más abajo)

Factores de riesgo para tumores estrógeno dependientes, por ej. Herencia de primer grado de cáncer de mama

Hipertensión

Trastornos hepáticos (por ej. Adenoma hepático)

Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular

Colelitiasis

Migraña o dolor de cabeza (intenso)

Lupus eritematoso sistémico

Antecedentes de hiperplasia endometrial (veáse más abajo)

Epilepsia

Asma

Otosclerosis

El perfil farmacocinético de Vagifem® muestra que hay muy baja absorción de estradiol durante el tratamiento. Debido a esto, es menos probable que exista recurrencia o

empeoramiento de las condiciones mencionadas anteriormente que con el tratamiento sistémico de estrógenos.

Razones para el retiro inmediato del tratamiento:

El tratamiento debe interrumpirse en caso de que se descubra una contraindicación y ante las siguientes situaciones:

Ictericia o deterioro de la función hepática

Aumento significativo de la presión arterial

Reaparición de dolor de cabeza del tipo migraña

Embarazo

Vagifem® es una preparación de baja dosis de estradiol de acción local y, por lo tanto, la incidencia de las condiciones antes mencionadas es menos probable que con el tratamiento sistémico de estrógenos.

Hiperplasia endometrial y carcinoma

Se debe examinar con especial cuidado a las mujeres con útero intacto con sangrado anormal de etiología desconocida o a las mujeres con útero intacto que han sido previamente tratadas con estrógenos sin oposición con el fin de excluir la hiperestimulación/neoplasia del endometrio antes de iniciar el tratamiento con Vagifem®.

En mujeres con útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio aumenta cuando se administran estrógenos solos durante períodos prolongados. El aumento informado del riesgo de cáncer de endometrio entre las usuarias de estrógenos solo varía de 2 a 12 veces en comparación con las no- usuarias, dependiendo tanto de la duración del tratamiento como de la dosis de estrógeno. Después de interrumpir el tratamiento, el riesgo permanece alto por al menos 10 años.

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

Tanto la seguridad del endometrio a largo plazo (más de un año) como el uso repetido del estrógeno administrado vía vaginal son inciertos. Por lo tanto, si el tratamiento se repite, debe revisarse por lo menos una vez al año, dando especial atención a los síntomas de hiperplasia endometrial o carcinoma.

Como regla general, no se debería recetar la terapia de reemplazo de estrógenos por más de un año sin que se realice un exámen médico físico que incluya un exámen ginecológico.

En caso de que se presente sangrado o manchas de sangre durante el tratamiento, se debe investigar la causa, la que puede incluir una biopsia de endometrio para descartar malignidad endometrial.

Si se presenta sangrado o manchas de sangre durante el tratamiento con Vagifem®, se deberá notificar a la paciente que debe contactarse con su médico.

La estimulación de estrógenos sin oposición puede derivarse en una transformación premaligna o maligna en los focos residuales de endometriosis. Por lo tanto, se aconseja tener precaución cuando se use este producto en mujeres que se hayan sometido a una histerectomía por causa de endometriosis, en especial, si están en conocimiento de padecer endometriosis residual.

Cáncer de mama

La totalidad de la evidencia, indica que existe un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman la terapia combinada de estrógenos más progesterona y posiblemente también la THR con estrógenos solos, que depende de la duración de la THR.

El ensayo de la iniciativa para la Salud de la Mujer (siglas en inglés WHI) demostró que no hay aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que utilicen la THR con estrógenos solos. Estudios de observación han informado un pequeño aumento en el riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado que es sustancialmente menor al riesgo encontrado en usuarias de combinaciones de estrógeno con progesterona.

El riesgo excesivo resulta evidente dentro de los primeros años de uso pero vuelve a los niveles iniciales luego de algunos años (5 como máximo) después de la suspensión del tratamiento.

La relación entre el riesgo de cáncer de mama y la terapia con bajas dosis de estrógenos locales vaginales es incierta.

La THR, en especial el tratamiento combinado con estrógeno más progesterona, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo que podría afectar negativamente en la detección radiológica del cáncer de mama.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es menos común que el cáncer de mama. El uso prolongado (como mínimo 5 a 10 años) de productos de THR con estrógenos solos se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario. Algunos estudios, incluyendo el ensayo de la iniciativa para la Salud de la Mujer, señalan que el uso prolongado de THR combinadas puede presentar un riesgo ligeramente inferior.

Tromboembolismo venoso

La THR se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Es más probable que éste suceda durante el primer año de la THR que más adelante.

Las pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un riesgo mayor de TEV y la THR se sumaría a este riesgo. Por lo tanto, la THR está contraindicada en estas pacientes (véase la sección 4.3).

Los factores de riesgo que generalmente se reconocen de TEV incluyen: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugías de importancia, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m²), embarazo/posparto, lupus erimatoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso sobre la posible implicancia de las várices en el TEV.

La relación entre el tromboembolismo venoso y la terapia con bajas dosis de estrógenos locales vaginales es incierta.

Al igual que en todos los pacientes postoperados, se necesita considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV después de la cirugía. En caso de que haya inmovilización prolongada luego de una cirugía electiva, se recomienda suspender temporalmente la THR de 4 a 6 semanas antes de la operación. No se debe reanudar el tratamiento hasta que la paciente tenga completa movilidad.

Se puede ofrecer un cribado a las mujeres sin antecedentes personales de TEV pero que tengan un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a temprana edad, luego de una cuidadosa orientación en relación a sus limitaciones (solo se identifica una parte de las deficiencias trombofílicas por medio de un cribado).

La THR es contraindicada en caso de que se identifique una deficiencia trombofílica en los miembros de la familia o si la deficiencia es "grave" (por ejemplo, deficiencias de antitrombina, de proteína S o de proteína C, o bien una combinación de deficiencias).

Las mujeres que ya se encuentren en tratamiento anticoagulante crónico requieren de un estudio cuidadoso del riesgo-beneficio del uso de la THR.

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

Enfermedad coronaria arterial (ECA)

A partir de los ensayos controlados aleatorios no existe ninguna evidencia de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin enfermedad coronaria arterial existente que hayan recibido una THR combinada de estrógeno más progesterona o una terapia con estrógenos solos.

Los datos controlados aleatorios encontraron que no hubo aumento del riesgo de ECA en mujeres histerectomizadas que recibían terapia con estrógenos solos.

Accidente cerebro vascular isquémico

Tanto la terapia combinada de estrógeno más progesterona como la terapia con estrógenos solos están asociadas con un riesgo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebro vascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o el tiempo transcurrido desde la menopausia. No obstante, ya que el riesgo inicial del accidente cerebro vascular depende altamente de la edad, el riesgo general de accidente cardiovascular en mujeres que utilizan la THR aumenta con la edad.

La relación entre el accidente cerebro vascular isquémico y la terapia con bajas dosis de estrógenos locales vaginales es incierta.

Otros casos

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, y por lo tanto, se debe monitorear cuidadosamente a las pacientes con disfunción cardíaca o renal.

Se deberá hacer un seguimiento meticuloso a las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente durante la terapia hormonal de reemplazo, ya que se han identificado casos excepcionales de aumentos significativos de triglicéridos plasmáticos que pueden llevar a una pancreatitis con la terapia de estrógenos con dicha condición.

La relación entre la hipertrigliceridemia pre-existente y la terapia con bajas dosis de estrógenos locales vaginales es incierta.

Los estrógenos aumentan los niveles de globulina vinculante de tiroides (TBG), lo que produce un aumento del nivel total 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 disminuye, lo que se refleja en el aumento de TBG. Las concentraciones de T4 y T3 libres no se ven alteradas. Otras proteínas enlazantes pueden estar elevadas en suero, es decir, la globulina de unión a corticoides (CBG), la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), las que producirán un incremento de los corticoides circulantes y esteroides sexuales, respectivamente. Las concentraciones de hormona activa biológicamente o libre no se ven alteradas. Se pueden incrementar otras proteínas plasmáticas (tales como el sustrato de renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina o ceruloplasmina).

Es probable que la absorción sistémica mínima de estradiol con la administración vaginal local (véase la Sección 5.2 de Propiedades Farmacocinéticas) resulte en efectos menos pronunciados en la unión a proteínas plasmáticas que con las hormonas sistémicas.

La THR no mejora la función cognitiva. Existe evidencia proveniente del ensayo de la iniciativa para la Salud de la Mujer (WHI) de un incremento del riesgo de probable demencia

en mujeres que comienzan la terapia combinada o con estrógenos solos en forma continua después de los 65 años de edad.

El aplicador intravaginal puede causar lesiones locales menores, especialmente en mujeres con atrofia vaginal grave.

Efectos indeseables:

Se han tratado más de 673 pacientes con Vagifem® de 10 microgramos en ensayos clínicos, incluyendo más de 200 pacientes tratadas hasta 52 semanas.

Se han reportado reacciones adversas relacionadas con estrógenos, tales como dolor en las mamas, edema periférico y sangrado postmenopáusico con el uso de Vagifem® de 10 microgramos, similar a placebo, en frecuencia muy baja, pero en caso de presentarse, es más probable que lo hagan solo al comienzo del tratamiento. A continuación se presentan las reacciones adversas observadas con una frecuencia más alta en pacientes tratadas con Vagifem® de 10 microgramos comparadas con el placebo y que están posiblemente relacionadas con el tratamiento.

Clase de órganos y sistemas	Frecuente ≥ 1/100 to < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1.000 to < 1/100	Inusual ≥ 1/10.000 to < 1/1.000
Infecciones e infestaciones		Infección micótica vulvovaginal	
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza		
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal	Náuseas	
Trastornos del sistema reproductor	Hemorragia vaginal, secreción vaginal		
y trastornos mamarios	o molestias vaginales		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sarpullido/erupción	
Exámenes complementarios		Aumento de peso	
Trastornos vasculares		Sofocación Hipertensión	

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas antes mencionadas, las que se presentan a continuación han sido informadas de manera espontánea por pacientes tratadas con Vagifem® de 25 microgramos, y se considera que están relacionadas posiblemente con el

tratamiento. La tasa de informe de estas reacciones adversas espontáneas es muy inusual (< 1/10.000 pacientes al año).

Neoplasmas benignos y malignos (incluyendo quistes y pólipos): cáncer de mama, cáncer de endometrio

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad generalizada (por ej. shock/reacción anafilácticos)

Trastornos metabólicos y nutricionales: 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 prurítica, prurito genital

Trastornos del sistema reproductivo y mamas: hiperplasia endometrial, irritación vaginal, dolor vaginal, vaginismo, ulceración vaginal

Trastornos generales y afecciones del lugar de administración: Ineficacia del medicamento

Exámen complementario: aumento de peso, aumento de estrógenos en la sangre

Se han reportado otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento con estrógenos. Se han elaborado cálculos de riesgo a partir de la exposición sistémica y se desconoce cómo aplica en tratamientos locales:

Infarto de miocardio, enfermedad cardíaca congestiva

Accidente cerebrovascular

Enfermedad de vesícula biliar

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.

Aumento del tamaño de fibroides

Epilepsia

Trastornos de la libido

Empeoramiento del asma

Probable demencia sobre los 65 años de edad

Riesgo de cáncer de mama

Se han elaborado cálculos del riesgo a partir de la exposición sistémica y se desconoce cómo aplican en los tratamientos locales.

Se notifica un riesgo de diagnóstico de cáncer de mama hasta 2 veces mayor en mujeres que toman la terapia combinada de estrógeno más progesterona durante más de 5 años.

Cualquier incremento del riesgo en usuarias de la terapia con estrógenos solos es significativamente menor que el riesgo observado en usuarias de la terapia combinada de estrógeno más progesterona.

El nivel del riesgo depende de la duración del tratamiento (véase la sección 4.4).

A continuación se presentan los resultados del estudio más grande controlado con placebo aleatorio (WHI) y el estudio epidemiológico más amplio- el estudio del millón de mujeres (sigla en inglés MWS).

Cáncer de Ovario

Se ha elaborado el cálculo del riesgo a partir de la exposición sistémica y se desconoce cómo aplica en los tratamientos locales.

El uso prolongado de la THR con estrógenos solos y la terapia combinada de estrógeno más progesterona se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario. En el estudio del Millón de Mujeres, el tratamiento de 5 años de THR dio lugar a 1 caso adicional por cada 2.500 usuarias.

Riesgo de tromboembolismo venoso

Se ha elaborado el cálculo del riesgo a partir de la exposición sistemática y se desconoce cómo aplica en los tratamientos locales.

La THR se asocia con un aumento del riesgo relativo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

Riesgo de enfermedad de las arterias coronarias

Se ha elaborado el cálculo del riesgo a partir de la exposición sistemática y se desconoce cómo aplica en los tratamientos locales.

El riesgo de la enfermedad de las arterias coronarias es ligeramente mayor en las usuarias de la THR combinada de estrógeno con progesterona sobre los 60 años de edad

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

Se ha elaborado el cálculo del riesgo a partir de la exposición sistemática y se desconoce cómo aplica en los tratamientos locales.

El uso de la terapia con estrógenos solos y de estrógenos más progesterona se asocia con un aumento del riesgo relativo de 1,5 veces mayor de padecer un accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante el uso de la THR.

El riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del tratamiento, sin embargo, dado que el riesgo de origen depende altamente de la edad, el riesgo general de accidente cerebrovascular en mujeres que usan la THR aumentará con la edad.

Posología y método de administración:

Vagifem® se administra de forma intravaginal como terapia de estrógenos local mediante el uso de un aplicador.

Dosis inicial: Un comprimido vaginal diario durante 2 semanas.

Dosis de mantenimiento: Un comprimido vaginal dos veces a la semana.

El tratamiento puede iniciarse en el momento que se estime conveniente.

Si la paciente olvida una dosis, ésta debe administrarse tan pronto lo recuerde. Se debe evitar administrar una doble dosis.

Para el inicio y la continuación del tratamiento de los síntomas de la postmenopausia, se debe usar la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo.

Vagifem® es una terapia vaginal local y en mujeres con útero intacto, el tratamiento con progestágenos no es necesario.

Vagifem® se puede usar en mujeres con o sin un útero intacto.

Se debe tratar las infecciones vaginales antes del inicio del tratamiento con Vagifem®.

Administración

Abra el envoltorio del envase en el extremo del émbolo.

Inserte el aplicador en la vagina tan profundo como pueda (8-10 cm).

Suelte el comprimido presionando el émbolo.

Retire el aplicador y deséchelo.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Ya que con Vagifem® el estrógeno se administra dentro de la vagina y debido a los bajos niveles de estradiol liberados, es poco probable que se produzca alguna interacción farmacológica clínica relevante con Vagifem.

Sin embargo, el metabolismo de los estrógenos puede aumentar con el uso inherente de sustancias conocidas por inducir enzimas metabolizadoras de medicamentos, específicamente enzimas citocromo P450, tales como anticonvulsionantes (por ej. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y anti-infecciosos (por ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

A pesar de que ritonavir y nelfinavir son conocidos por ser potentes inhibidores, presentan, por el contrario, propiedades inductoras cuando se usan simultáneamente con hormonas esterodeas. Las preparaciones a base de hierbas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*) pueden inducir al metabolismo de estrógenos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Vagifem® no está indicado durante el embarazo. Si se produce embarazo durante el tratamiento con Vagifem®, éste debe suspenderse en forma inmediata. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos a la fecha pertinentes a la exposición fetal involuntaria de estrógenos indican que no hay efectos teratogénicos ni fetotóxicos.

Lactancia

Vagifem® no está indicado durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se conoce ningún efecto.

Sobredosis:

Vagifem® está destinado a un uso intravaginal y la dosis de estradiol es muy baja. Por lo tanto, el evento de una sobredosis es improbable, pero en el caso de que ocurriese, el tratamiento es sintomático.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: estrógenos naturales y sintéticos, solos. Código ATC: G03CA03

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

El 17 β -estradiol endógeno induce y mantiene las características sexuales femeninas primarias y secundarias. El efecto biológico del 17 β -estradiol se lleva a cabo a través de varios receptores específicos de estrógenos. El complejo receptor de esteroides está unido a las células de ADN e induce la síntesis de proteínas específicas.

La maduración del epitelio vaginal depende de los estrógenos. Éstos aumentan el número de células superficiales e intermedias y disminuyen el número de células basales en el frotis vaginal.

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

Se realizó un estudio multicéntrico, controlado con placebo, de grupos paralelos, aleatorio, doble ciego de 12 meses para evaluar la eficacia y seguridad de Vagifem® de 10 microgramos en el tratamiento de los síntomas de atrofia vaginal postmenopáusica.

Después de 12 meses de tratamiento con Vagifem® de 10 microgramos, el cambio del valor inicial, en comparación con el tratamiento con placebo, demostró mejorías significativas en

las tres principales variables: valor e índice 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 de Vagifem® de 10 microgramos en el ensayo antes mencionado y en un Segundo ensayo multicéntrico, abierto. En total, 386 mujeres se sometieron a biopsia de endometrio al comienzo y al final de las 52 semanas de tratamiento. La tasa de incidencia de hiperplasia y/o carcinoma fue de 0,52% (IC 95% de 0,06%, 1,86%), lo que indica que no hay un aumento del riesgo.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

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

Se realizó un ensayo con grupos paralelos, en dosis múltiples, abierto, aleatorio, unicéntrico de 12 semanas para evaluar el alcance de la absorción de los comprimidos de estradiol Vagifem® de 10 microgramos. Los sujetos fueron asignados al azar 1:1 para recibir Vagifem® de 10 microgramos o de 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 luego de la administración de Vagifem® de 10 microgramos y de 25 microgramos. El AUC(0-24) indicó niveles más altos de estradiol sistémico para los comprimidos de 10 microgramos de estradiol en comparación con los valores de referencia en los días 1, 14 y 83 de tratamiento, siendo estadísticamente significativo en los días 1 y 14 (Tabla 1). No obstante, las concentraciones promedio en plasma de E2 (Cave (0-24)) permanecieron dentro del rango postmenopáusico normal en todos los sujetos en todos los días evaluados. Los datos de los días 82 y 83, si se comparan con los valores de referencia, indican que no hay efecto acumulativo durante el tratamiento de mantenimiento de dos veces por semana.

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

Vagifem® de 10 microgramos		
	AUC₍₀₋₂₄₎ pg.h/mL (media geom.)	C_{avc(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 después de 12 semanas de administración de Vagifem® de 10 microgramos no excedieron los niveles de los valores de referencia, es decir, no se observó acumulación de estrona ni de estrona sulfato.

Distribución

La distribución de estrógenos exógenos es similar a la de estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente en el cuerpo y se encuentran por lo general en concentraciones más altas en los órganos diana de las hormonas sexuales. Los estrógenos circulan en la sangre unidos en gran medida a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina.

Biotransformación

Los estrógenos exógenos son metabolizados en la misma manera que los estrógenos endógenos. Las transformaciones metabólicas ocurren principalmente en el hígado. El estradiol se convierte reversiblemente en estrona y ambos se pueden convertir en estriol, que es el principal metabolito urinario. En las mujeres postmenopáusicas, una parte importante de los estrógenos circulantes existen como sulfatos conjugados, en especial sulfato de estrona, que sirve como reserva circulante para la formación de estrógenos más activos.

Eliminación

El estradiol, la estrona y el estriol son excretados en la orina junto con conjugados de sulfato y glucurónido.

Grupos especiales de pacientes

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

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 20 de octubre 2014.