



VAGIFEM

(estradiol hemi-hidratado)

BESINS HEALTHCARE BRASIL

Comprimidos vaginais

10 mcg

BULA PARA PACIENTE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VAGIFEM®

estradiol hemi-hidratado

APRESENTAÇÕES

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 de milho, estearato de magnésio.

Película de revestimento: hipromelose, macrogol 6000.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Vagifem® tem como princípio ativo o hormônio estradiol, que é idêntico ao estradiol produzido pelos ovários das mulheres. **Vagifem®** pertence a um grupo de medicamentos chamados de Terapia de Reposição Hormonal (TRH) local. É utilizado para aliviar os sintomas da menopausa na vagina, tal como ressecamento ou irritação. Em termos médicos, isso é conhecido como ‘atrofia vaginal’, que é causada por uma queda nos níveis de estrogênio em seu corpo. Isto acontece naturalmente após a menopausa.

Vagifem® funciona substituindo o estrogênio, que normalmente é produzido nos ovários das mulheres. É utilizado por via vaginal, para que o hormônio seja liberado no local onde é necessário, o que pode aliviar o desconforto na vagina.

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar **Vagifem®** nas seguintes condições:

- se você tem, teve ou suspeita que tem câncer de mama;
- se você tem, teve ou suspeita que tem câncer sensível a estrogênio, tal como câncer na parede interna do útero (endométrio);
- se você tem sangramento vaginal sem causa definida;

BULA PARA PACIENTE

- se você tem crescimento excessivo da parede interna do útero (hiperplasia endometrial) não tratada;
- se você tem ou teve um coágulo em algum vaso sanguíneo (trombose), como nas pernas (trombose venosa profunda) ou pulmões (embolia pulmonar);
- se você tem uma desordem trombolítica (ex.: deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina);
- se você tem ou teve recentemente uma doença causada por coágulos nas artérias, tais como angina, derrame ou ataque do coração;
- se você tem ou se teve uma doença do fígado e seus valores de função hepática nos testes ainda não retornaram ao normal;
- se é alérgica (hipersensível) ao componente ativo ou a qualquer um dos excipientes (vide item “Composição”);
- se você tem uma doença rara do sangue chamada “porfíria” que pode ser de origem hereditária.

Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Precauções e advertências

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. Devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres mais jovens, no entanto, 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, deve ser obtido um histórico médico pessoal e familiar completo. 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 à mulher 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 a entrada na corrente sanguínea (absorção sistêmica) do estradiol é muito baixa 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 acompanhamento

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 estrogênio, em particular:

BULA PARA PACIENTE

- Leiomioma (miomas uterinos) ou endometriose (presença de tecido uterino fora do interior do útero);
- Fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (risco para desenvolvimento de coágulos sanguíneos);
- Fatores de risco para tumores dependentes de estrógeno, ex.: 1º grau de hereditariedade para câncer de mama (como ter mãe, irmã ou avó com câncer de mama, por exemplo);
- Hipertensão (pressão alta);
- Distúrbios hepáticos (desordens na função do fígado, como por ex.: tumor benigno no fígado);
- Diabetes mellitus;
- Colelitíase (cálculo biliar ou pedra na vesícula);
- Enxaqueca ou dor de cabeça severa;
- Lúpus eritematoso sistêmico (doença do sistema imunológico que afeta vários órgãos do corpo);
- Histórico de hiperplasia endometrial (crescimento excessivo da parede interna do útero);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerose (doença que afeta tímpano e ouvido).

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 estrogênio.

Interrompa imediatamente a utilização e consulte o seu médico

A terapia com **Vagifem**® deve ser interrompida caso ocorra alguma das seguintes situações:

- Icterícia (presença de cor amarelada na pele ou na parte branca dos olhos), isto pode ser um sinal de uma doença do fígado;
- Aumento significativo da pressão arterial (sintomas podem ser dor de cabeça, cansaço, tontura);
- Aparecimento de dor de cabeça tipo enxaqueca pela primeira vez;
- 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 de estrogênio.

Hiperplasia endometrial (crescimento excessivo da parede interna do útero) e carcinoma (câncer)

Mulheres com útero intacto com sangramento anormal de causa desconhecida ou mulheres com útero intacto que tenham sido previamente tratadas com estrogênios isolados (ex.: sem o uso de progesterona associada) devem ser examinadas com cuidado especial, de forma a excluir estimulação aumentada/risco de câncer do endométrio antes do início do tratamento com **Vagifem**®.

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

BULA PARA PACIENTE

Durante o tratamento com **Vagifem®**, um menor grau de entrada na corrente sanguínea pode ocorrer em algumas pacientes, especialmente durante as duas primeiras semanas de administração uma vez ao dia. No entanto, as concentrações médias plasmáticas permanecem dentro da faixa de normalidade na pós-menopausa em todas as pacientes.

A segurança endometrial a longo prazo (mais de um ano) ou o uso repetido de estrogênio administrado localmente 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 (crescimento excessivo da parede interna do útero) ou carcinoma (câncer).

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

Se sangramento ou sangramento de escape (sangramento mínimo) aparecerem a qualquer momento durante a terapia, a razão deve ser investigada, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir risco de câncer endometrial.

A mulher deve ser aconselhada a contatar o seu médico caso ocorra sangramento ou sangramento de escape (sangramento mínimo) durante o tratamento com **Vagifem®**.

O uso de estrogênio isolado (ex.: sem o uso de progesterona associada) pode levar à transformação pré-maligna ou maligna (risco de câncer) nos focos residuais da endometriose. Portanto, é aconselhável ter cuidado ao usar este produto em mulheres que sofreram histerectomia (remoção de parte ou totalidade do útero) por causa de endometriose, especialmente se são conhecidas por terem endometriose residual.

Câncer de mama

A evidência geral sugere um risco aumentado de câncer de mama em mulheres que utilizam estrogênio e progestágeno combinados e possivelmente também TRH de estrogênio isolado (ex.: sem o uso de progesterona associada), dependente da duração da TRH.

O ensaio WHI não constatou aumento no risco de câncer de mama em mulheres histerectomizadas (remoção de parte ou totalidade do útero) usando TRH de estrogênio 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 estrogênio e progestágeno.

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

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

BULA PARA PACIENTE

Tromboembolismo venoso (coágulos sanguíneos na veia)

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 maior risco de TEV e a TRH pode aumentar esse risco. A TRH é, portanto, 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 ($IMC > 30\text{kg/m}^2$), 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 local de 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. Caso seja prevista uma imobilização prolongada devido a uma cirurgia programada, é recomendado parar temporariamente a TRH de 4 a 6 semanas antes. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher esteja completamente móvel.

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 entrar imediatamente em contato com seus médicos quando perceberem um potencial 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 de proteção contra infarto do miocárdio em mulheres com ou sem DAC existente, que receberam terapia combinada de estrogênio e progestágeno ou de estrogênio isolada (ex.: sem o uso de progesterona associada).

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

Acidente vascular cerebral isquêmico (derrame)

As terapias combinadas de estrogênio e progestágeno e de estrogênio isolada (ex.: sem o uso de progesterona associada), 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 normal de incidência 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 de baixa dose de estrogênio vaginal é incerta.

BULA PARA PACIENTE

Outras condições

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

Mulheres com hipertrigliceridemia (níveis elevados de gordura/triglicérides no sangue) preexistente devem ser seguidas de perto durante a terapia de reposição estrogênica ou de reposição hormonal, uma vez que raros casos de grandes aumentos de triglicérides plasmáticos levando à pancreatite foram relatados com a terapia de estrogênio nesta condição.

A relação entre a hipertrigliceridemia (níveis elevados de gordura/triglicérides no sangue) preexistente e a terapia local de baixa dose de estrogênio vaginal é desconhecida.

Os estrogênios podem aumentar os níveis de proteínas transportadoras no sangue tais como a globulina ligadora de tiroxina (TBG), globulina ligadora de corticosteroide (CBG), globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e outras proteínas do plasma (substrato de angiotensina/renina, alfa-1 antitripsina, ceruloplasmina), ocasionando aumento dos níveis circulantes de hormônios tireoidianos T3 ou T4, corticosteroides e esteroides sexuais, mas não a concentração livre ou biologicamente ativa destes.

É provável que estes efeitos estejam menos pronunciados devido a entrada mínima do estradiol na corrente sanguínea com a administração vaginal local.

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 isolada 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 atualidade relevantes para a exposição fetal inadvertida aos estrogênios não indicam efeitos teratogênicos (malformação fetal) ou fetotóxicos (tóxicos para o feto)

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.

Interações Medicamentosas

Como o estrogênio no **Vagifem®** é administrado de forma intravaginal e, devido aos baixos níveis de

BULA PARA PACIENTE

estradiol liberados, é improvável que quaisquer interações medicamentosas clinicamente relevantes ocorram com **Vagifem®**.

No entanto, o metabolismo de estrogênios 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 estrogênios.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

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

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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Posologia

Dose inicial: Um comprimido vaginal de 10 mcg diariamente por 2 semanas. Dose de manutenção: Um comprimido vaginal duas vezes por semana.

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® é uma terapia vaginal local e em mulheres com um útero intacto, não é necessário tratamento progestagênico (tratamento com hormônio do tipo progestágeno) adicional.

BULA PARA PACIENTE

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.

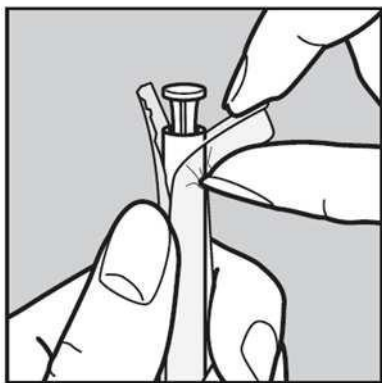
Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

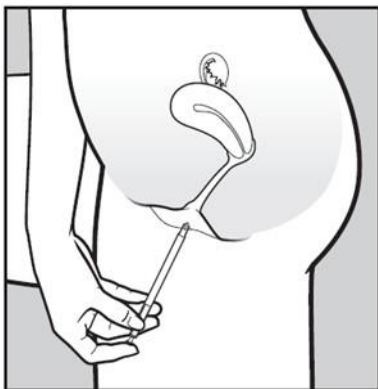
Modo de Usar

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



Rasgue uma única embalagem do blister.

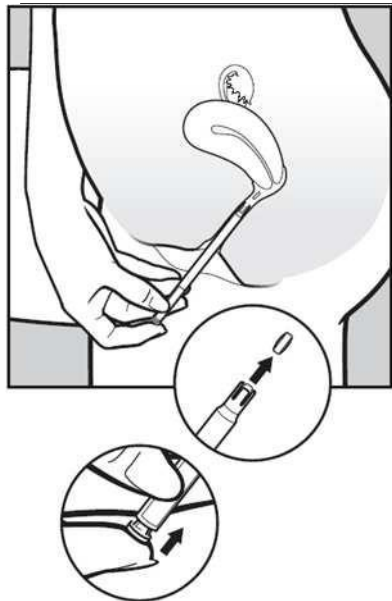
Abra a extremidade do êmbolo, como mostrado na figura.



Introduza o aplicador cuidadosamente na vagina.

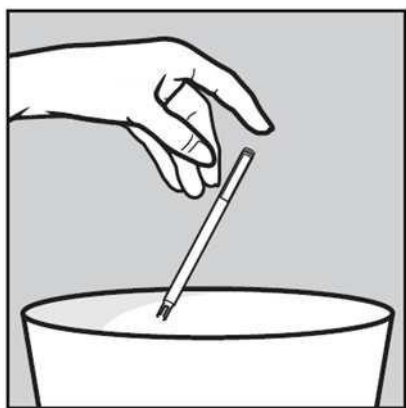
Pare quando puder sentir alguma resistência (8 a 10 cm).

BULA PARA PACIENTE



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.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de esquecimento, utilize o medicamento assim que se lembrar. Não dobre a dose para repor a que foi esquecida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reações adversas

Eventos adversos relacionados ao estrogênio, como dor na mama, edema periférico e sangramentos pós-menopausa foram relatados em taxas muito baixas, semelhantes ao placebo, com **Vagifem**® 10 microgramas, mas se ocorrerem, estão 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,

BULA PARA PACIENTE

e que possivelmente estão relacionados ao tratamento são apresentados abaixo.

Classe de órgão do sistema	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomum ($1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro ($1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Infecções e infestações		Infecção micótica vulvovaginal	
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça		
Distúrbios gastrointestinais	Dor de estômago	Náuseas (Enjoo)	
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Sangramento vaginal, corrimento vaginal ou desconforto vaginal		
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo		Lesões na pele	
Investigações		Aumento de peso	
Distúrbios vasculares		Ondas de calor Pressão alta	

Reações Adversas Medicamentosas de fontes de pós-comercialização

Além das reações adversas medicamentosas mencionadas acima, aquelas apresentadas a seguir têm sido relatadas espontaneamente para pacientes tratadas com **Vagifem®** 25 microgramas e são consideradas como possivelmente relacionadas ao tratamento. A taxa de relatos destas reações adversas espontâneas é muito rara ($< 1/10.000$ paciente-anos).

- Neoplasmas benignos e malignos (incluindo cistos e pólipos): câncer de mama, câncer de endométrio;
- Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade generalizada (por exemplo, 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 (pele irritada), erupção cutânea eritematosa (lesão vermelha na pele), erupção cutânea pruriginosa (lesão na pele que coça), prurido genital (coceira na vagina);
- Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama: hiperplasia endometrial (crescimento excessivo da parede interna do útero), irritação vaginal, dor vaginal, vaginismo, ulceração vaginal;
- Distúrbios gerais e condições do local de administração: ineficácia terapêutica;
- Investigações: aumento de peso, aumento do estrógeno sanguíneo.

BULA PARA PACIENTE

Outras reações adversas foram relatadas em associação com o tratamento de estrogênio. 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 (manchas descoloridas na pele, em especial na face), eritema multiforme ou nodoso (manchas avermelhadas doloridas ou castanhas na pele), púrpura vascular (manchas arroxeadas na pele);
- Aumento no tamanho de miomas;
- Epilepsia;
- Desordens da 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 aumentado em até 2 vezes o risco de ter câncer de mama diagnosticado em mulheres que utilizam a terapia combinada de estrogênio e progestágeno por mais de 5 anos.

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

O nível de risco é dependente da duração do uso.

São apresentados os resultados do maior ensaio aleatorizado 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 95% CI #	Casos adicionais por 1.000 usuárias TRH por mais de 5 anos (95% CI)
TRH de estrogênio isolado			
50 – 65	9 – 12	1.2	1 – 2 (0 – 3)
Estrogênio-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.			

BULA PARA PACIENTE

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 anos	Taxa de risco e 95% CI	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH por mais de 5 anos (95% CI)
CEE estrogênio isolado			
50 – 79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA estrogênio 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 à 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 estrogênio isolado não é recomendado, porque aumenta o risco de câncer endometrial.

Dependendo da duração do uso de terapia sistêmica de estrogênio isolado e da dosagem de estrogênio, 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 estrogênio isolado 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 de estrogênio isolado e estrogênio 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.

Risco de tromboembolismo venoso (coágulos sanguíneos na veia)

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. Os resultados dos estudos de WHI são apresentados:

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

BULA PARA PACIENTE

Faixa etária (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo por mais de 5 anos	Taxa de risco e 95% CI	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH
Estrogênio isolado oral*			
50 – 59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
Estrogênio-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 estrogênio e progestágeno em idade superior a 60 anos.

Risco de AVC isquêmico (derrame cerebral)

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 estrogênio isolado e de estrogênio e progestágeno 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 95% CI	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.

População pediátrica

Não há dados clínicos sobre uso em crianças.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

BULA PARA PACIENTE

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. 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 02/06/2020.



Vagifem® é uma marca registrada de propriedade da Novo Nordisk HealthCare AG, Suíça.

© 2020

Novo Nordisk A/S

BULA PARA PACIENTE

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	N/A	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