

**VAGIFEM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS VAGINALES DE  
LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mcs**

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL****Vagifem® Low 10 microgramos**

Comprimidos recubiertos vaginales de Liberación Prolongada

**Composición cualitativa y cuantitativa**

Cada comprimido recubierto vaginal de liberación prolongada contiene: Estradiol hemihidrato equivalente a 10 microgramos de estradiol.

Para una lista completa de excipientes, ver *Lista de excipientes*.**Forma farmacéutica**

Comprimido recubierto vaginal de liberación prolongada.

Comprimido biconvexo, recubierto, de color blanco, que tiene grabado NOVO 278 en una de sus caras. Diámetro de 6 mm.

**Indicaciones terapéuticas**Tratamiento de la atrofia vaginal debido a la deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

La experiencia en el tratamiento de mujeres mayores de 65 años es limitada.

**Posología y forma de administración**

Vagifem® se administra intravaginalmente utilizando el aplicador.

Dosis inicial: Un comprimido recubierto vaginal diario durante dos semanas.

Dosis de mantenimiento: Un comprimido recubierto vaginal dos veces por semana.

El tratamiento se puede iniciar el día que le convenga.

En el caso de olvidar una dosis, la misma debe tomarse administrarse tan pronto como la paciente se acuerde. No se debe administrar una dosis doble.

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, se deberá utilizar la dosis efectiva más baja durante el tiempo más corto (ver también *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Se debe considerar un cambio a la dosis superior del producto, Vagifem® 25 microgramos, si la respuesta después de tres meses es insuficiente para el correcto alivio de los síntomas.

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

Puede ocurrir una absorción sistémica mínima durante el tratamiento, especialmente durante las primeras dos semanas de la administración diaria. Sin embargo, no se recomienda la adición de un progestágeno ya que los niveles plasmáticos de estradiol generalmente no exceden los niveles normales posmenopáusicos.

Las infecciones vaginales se deberán tratar antes de comenzar el tratamiento con Vagifem®.

**Administración:**

1. Abrir el blister por el extremo del émbolo.
2. Insertar el aplicador en la vagina hasta que note cierta resistencia (8-10 cm).
3. Liberar el comprimido presionando el émbolo.
4. Retirar el aplicador y descartar.

**Contraindicaciones**

- Cáncer de mama conocido, pasado o sospechas de padecerlo.
- Tumores estrógeno-dependientes malignos conocidos, pasados o sospechas de padecerlos (por ejemplo, cáncer de endometrio).

|                                       |                |
|---------------------------------------|----------------|
| INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE   |                |
| DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL         |                |
| SUBDEPTO REGISTRO                     |                |
| UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS |                |
| 11 OCT 2011                           |                |
| N° Ref.                               | RF244173/10    |
| N° Registro:                          | F-18893/11     |
| Firma Profesional:                    | <i>[Firma]</i> |

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**VAGIFEM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS VAGINALES DE  
LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mcg**

- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Hiperplasia de endometrio no tratada.
- Tromboembolismo venoso idiopático previo o tromboembolismo venoso en curso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (por ejemplo, angina, infarto de miocardio).
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática siempre que los resultados de las pruebas hepáticas no hayan vuelto a la normalidad.
- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes del medicamento.
- Porfiria.
- Embarazo o sospecha de embarazo

**Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, la HRT (Terapia de Reemplazo Hormonal) sólo debe de iniciarse para síntomas que afecten negativamente la calidad de vida. En todos los casos, al menos anualmente, se deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios, y solamente se deberá continuar con la HRT siempre que los beneficios superen los riesgos.

**Examen médico/seguimiento**

Antes de iniciar o reestablecer el tratamiento hormonal, se debe obtener una historia clínica completa tanto personal como familiar. Se deberá realizar una exploración física (incluyendo mamas y zona pélvica) teniendo en cuenta la historia clínica y las contraindicaciones y advertencias de empleo.

Durante el tratamiento, se recomienda realizar exámenes médicos periódicos, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de las condiciones de cada mujer. Se debe informar a las mujeres sobre los cambios en sus mamas que deben informar a su médico o enfermera. Se deben llevar a cabo exploraciones, incluyendo mamografía, de acuerdo con las prácticas de exploración vigentes, modificadas según las necesidades clínicas de cada paciente.

**Afecciones que necesitan supervisión**

Se debe supervisar de cerca de la paciente si se presenta alguna de las siguientes afecciones, o se han producido con anterioridad, y/o se han agravado durante el embarazo o previamente al tratamiento hormonal. Se debe tener en cuenta que estas situaciones pueden reaparecer o agravarse durante el tratamiento estrogénico sistémico, en particular:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis.
- Antecedentes o factores de riesgo de alteraciones tromboembólicas (ver más abajo)
- Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos, por ejemplo, familiares de primer grado con cáncer de mama
- Hipertensión
- Alteraciones hepáticas (por ejemplo, adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin implicaciones vasculares
- Colelitiasis
- Migraña o dolor de cabeza (grave)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver más abajo)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## **VAGIFEM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS VAGINALES DE LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mcg**

Debido a que con Vagifem® se administran localmente dosis muy bajas de estradiol, la recidiva o gravedad de las afecciones mencionadas anteriormente es menos frecuente que con el tratamiento sistémico de estrógenos.

### *Motivos para la suspensión inmediata del tratamiento*

Se debe suspender el tratamiento en caso de que se descubran contraindicaciones y también en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Nuevo inicio de dolor de cabeza tipo migraña
- Embarazo

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

### *Hiperplasia de endometrio*

Se debe examinar con especial cuidado a las mujeres con un útero intacto que presenten sangrado anormal de etiología desconocida o las mujeres con un útero intacto que han sido tratadas previamente con estrógenos sin oposición, con el propósito de descartar una hiperestimulación o cáncer de endometrio antes de iniciar el tratamiento con Vagifem®.

El riesgo de cáncer de endometrio tras el tratamiento con estrógenos sin oposición por vía oral depende tanto de la duración del tratamiento como de la dosis de estrógeno. La dosis de estradiol en Vagifem® es muy baja y el tratamiento es local. En algunas pacientes se puede producir una pequeña absorción sistémica, especialmente durante las dos primeras semanas de la administración de una dosis diaria (ver *Propiedades farmacocinéticas*). No se recomienda la adición de un progestágeno ya que no se espera un efecto sistémico durante el tratamiento local de estrógenos con Vagifem®.

Como norma general, no se debe prescribir un tratamiento de reemplazo de estrógenos durante más de un año sin realizar un nuevo examen físico que incluya uno ginecológico.

Si aparece sangrado o manchado en cualquier momento del tratamiento, se deberá investigar la causa que puede incluir biopsia de endometrio para excluir cáncer de endometrio.

Se deberá recomendar a la paciente que se contacte con su médico en el caso de sangrado o manchado durante el tratamiento con Vagifem®.

La estimulación de estrógenos sin oposición puede conducir a una transformación premaligna o maligna en el foco residual de la endometriosis. Por lo tanto, se aconseja tener precaución cuando se use este producto en mujeres que han sufrido una histerectomía debido a endometriosis, especialmente si se ha determinado que padecen una endometriosis residual.

*Vagifem® es un medicamento de acción local que contiene una dosis baja de estradiol, y por consiguiente, la incidencia de las afecciones mencionadas a continuación es menos frecuente que con un tratamiento sistémico de estrógenos.*

### *Cáncer de mama*

El tratamiento sistémico de estrógenos o de estrógenos-progestágenos puede aumentar el riesgo de cáncer de mama. El riesgo relativo de cáncer de mama con estrógenos equinos conjugados o estradiol fue superior cuando se añadió un progestágeno, tanto de manera secuencial como continua, e independientemente del tipo de progestágeno. Un estudio clínico aleatorizado a gran escala (estudio WHI) no mostró un aumento de la incidencia de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas posmenopáusicas tratadas con estrógenos equinos conjugados como único agente.

**VAGIFEM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS VAGINALES DE  
LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mcg***Tromboembolia venosa*

La HRT sistémica está asociada a un aumento del riesgo relativo de desarrollar tromboembolia venosa (VTE), es decir, trombosis venosa profunda (DVT) o embolia pulmonar (PE).

El subestudio de WHI con estrógenos como único agente, informó que el riesgo de VTE (DVT y embolia pulmonar (PE)) aumentó en mujeres que reciben diariamente estrógenos equinos conjugados (CEE) en comparación con el placebo (30 versus 22 por cada 10.000 mujeres-años). La probabilidad de manifestación de dicho evento es mayor durante el primer año de tratamiento que posteriormente.

Los factores de riesgo generalmente reconocidos para VTE incluyen antecedentes personales y familiares, obesidad grave (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) y lupus eritematoso sistémico (SLE). El riesgo de VTE puede aumentar temporalmente con inmobilizaciones prolongadas, traumatismos importantes o cirugías mayores. Cuando se prevé una inmobilización prolongada después de una cirugía electiva, en especial cirugía abdominal o cirugía ortopédica de los miembros inferiores, se deberá considerar suspender temporalmente el tratamiento cuatro a seis semanas antes, si es posible. El tratamiento no debe reinstaurarse hasta que la mujer tenga una movilidad completa. El medicamento debe interrumpirse si aparece un cuadro de VTE. Se debe informar a las pacientes que contacten inmediatamente a su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (por ejemplo, tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea). Las mujeres que se encuentran bajo tratamiento anticoagulante requieren una consideración especial sobre los beneficios y riesgos del uso de la HRT.

*Arteriopatía coronaria (CAD)*

No existe evidencia de estudios aleatorizados controlados que indiquen que los estrógenos o la combinación de estrógenos y progestágenos tengan un efecto protector frente a la arteriopatía coronaria.

*Accidente cerebrovascular*

El subestudio de WHI de estrógenos como único agente informó un aumento del riesgo estadísticamente significativo en mujeres que recibían diariamente estrógenos conjugados (CE 0,625 mg) en comparación con placebo (45 versus 33 por 10.000 mujeres-años). El aumento del riesgo se manifestó después del primer año de tratamiento y persistió.

*Cáncer de ovario*

Algunos estudios epidemiológicos han asociado el uso de estrógenos sistémicos como único agente y de terapias de estrógenos más progestágenos durante por lo menos 5 a 10 años con un incremento del riesgo de cáncer de ovario.

*Otras afecciones*

Se deberá vigilar cuidadosamente durante las primeras semanas de tratamiento a las pacientes con insuficiencia renal o cardíaca ya que los estrógenos pueden provocar retención de líquidos.

No existen evidencias concluyentes sobre la mejoría de la función cognitiva. Existe cierta evidencia del estudio WHI sobre un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan a utilizar CEE y acetato de medroxiprogesterona (MPA) combinados continuos después de los 65 años. Se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes o a otros productos de HRT.

Los aplicadores intravaginales pueden causar traumatismos locales menores, especialmente en mujeres con atrofia vaginal grave.

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se espera una interacción sistémica de relevancia clínica debido a la administración local de una dosis muy baja de estradiol con Vagifem®.

**VAGIFEM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS VAGINALES DE  
LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mcg****Embarazo y lactancia****Embarazo**

Vagifem® no está indicado durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con Vagifem®, el medicamento deberá suspenderse inmediatamente. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha sobre la exposición fetal involuntaria no indican efectos teratogénicos o fetotóxicos.

**Lactancia**

Vagifem® no está indicado durante la lactancia.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se conocen efectos.

**Efectos adversos****Eventos adversos durante los estudios clínicos**

Se han tratado más de 673 pacientes con Vagifem® 10 microgramos en estudios clínicos, incluyendo 497 pacientes tratadas hasta 52 semanas.

Se informaron eventos adversos relacionados con estrógenos tales como dolor en las mamas, edema periférico y sangrado posmenopáusico con Vagifem® 10 microgramos a tasas muy bajas similares al placebo, pero de producirse, es más probable que se presenten solamente al comienzo del tratamiento. A continuación se presentan los eventos adversos observados con mayor frecuencia en pacientes tratadas con Vagifem® 10 microgramos en comparación con el placebo y que se consideran posiblemente relacionados con el tratamiento.

**Frecuentes  $\geq 1/100$  a  $<1/10$  (más de 1 caso por cada 100 pacientes y menos de 1 caso por cada 10 pacientes)****Trastornos del sistema nervioso:**

- Dolor de cabeza

**Trastornos gastrointestinales:**

- Dolor abdominal

**Trastornos del sistema reproductor y de las mamas:**

- Hemorragia vaginal, flujo vaginal o molestias vaginales

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**Poco frecuentes  $\geq 1/1000$  a  $<1/100$  (más de 1 caso por cada 1000 pacientes y menos de 1 caso por cada 100 pacientes)****Infecciones e infestaciones:**

- Micosis vulvovaginal

**Trastornos gastrointestinales:**

- Náuseas

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

- Erupción cutánea

**Investigaciones:**

- Aumento de peso

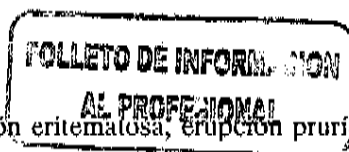
**VAGIFEM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS VAGINALES DE  
LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mcg**

Trastornos vasculares:

- Sofocos
- Hipertensión

Además de las reacciones adversas mencionadas anteriormente, las que se presentan a continuación se han informado de manera espontánea por parte de las pacientes tratadas con Vagifem® 25 microgramos, y se consideran posiblemente relacionadas con el tratamiento. La tasa de notificación de estas reacciones adversas espontáneas es muy infrecuente (<1/10.000 paciente-años).

- Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos): Cáncer de mama, cáncer de endometrio
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad generalizada (por ejemplo, reacción anafiláctica/shock)
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: retención de líquidos
- Trastornos psiquiátricos: insomnio, depresión
- 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 aparato reproductor y de las mamas: hiperplasia de endometrio, irritación vaginal, dolor vaginal, vaginismo, ulceración vaginal
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Ineficacia del medicamento
- Investigaciones: Aumento de peso, aumento de los estrógenos en sangre.



Se han informado otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento sistémico con estrógenos:

- Infarto de miocardio, enfermedad cardíaca congestiva
- Accidente cerebrovascular
- Enfermedad de la vesícula
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular, prurito
- Aumento de tamaño de los fibromas uterinos
- Epilepsia
- Trastorno de la libido
- Deterioro del asma
- Posibilidad de demencia (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*)

**Sobredosis**

Vagifem® está indicado para la administración intravaginal y la dosis de estradiol es muy baja. Por consiguiente, es improbable una sobredosis pero si ocurriera, el tratamiento es sintomático.

**Propiedades Farmacodinámicas**

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

El componente activo, 17 $\beta$ -estradiol sintético, es química y biológicamente idéntico al estradiol endógeno humano.

El 17 $\beta$ -estradiol endógeno induce y mantiene las características sexuales femeninas primarias y secundarias. El efecto biológico del 17 $\beta$ -estradiol se realiza a través de un número de receptores

## **VAGIFEM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS VAGINALES DE LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mcg**

específicos de estrógenos. El complejo de receptores esteroides está unido al ADN de las células e induce la síntesis de proteínas específicas.

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

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

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico de 12 meses de duración, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de Vagifem® 10 microgramos en el tratamiento de síntomas de atrofia vaginal posmenopáusica.

Después de 12 semanas de tratamiento con Vagifem® 10 microgramos, en comparación con el tratamiento con placebo, se demostraron mejorías significativas en los tres criterios de valoración primaria con respecto al inicio: Índice y Valor de Maduración Vaginal, normalización del pH vaginal y alivio de los síntomas urogenitales moderados/graves que los sujetos consideraron como más molestos.

Se evaluó la seguridad endometrial de Vagifem® 10 microgramos en el estudio mencionado anteriormente y en un segundo estudio multicéntrico de rótulo abierto. En total, se analizaron biopsias de endometrio de 386 mujeres al principio y al final de 52 semanas de tratamiento. La tasa de incidencia de hiperplasia y/o carcinoma fue de 0,52% (IC de 95%: 0,06%, 1,86%), indicando que no existe un aumento del riesgo.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### *Absorción*

Los estrógenos se absorben bien a través de la piel, membranas mucosas y el tracto gastrointestinal.

Tras la administración vaginal, el estradiol se absorbe evitando el metabolismo de primer paso.

Se llevó a cabo un estudio de 12 semanas de duración, unicéntrico, aleatorizado, de rótulo abierto, en dosis múltiples, y de grupos paralelos para evaluar el alcance de la absorción sistémica de estradiol del comprimido de Vagifem® 10 microgramos. Los sujetos se aleatorizaron 1:1 para recibir 10 microgramos o 25 microgramos de Vagifem®. Se determinaron los niveles plasmáticos de estradiol (E2), estrona (E1) y sulfato de estrona (E1S). El AUC<sub>(0-24)</sub> para los niveles plasmáticos de E2 aumentaron casi proporcionalmente después de la administración de 10 microgramos y 25 microgramos de Vagifem®. El AUC<sub>(0-24)</sub> indicó niveles de estradiol sistémico más elevados para el comprimido de E2 de 10 microgramos en comparación con los valores de referencia del tratamiento en los días 1, 14 y 83, lo cual fue estadísticamente significativo en los días 1 y 14 (Tabla 1). Sin embargo, las concentraciones promedio plasmáticas de E2 (C<sub>ave (0-24)</sub>) en todos los días evaluados permanecieron dentro del rango posmenopáusico normal en todos los sujetos. Los datos de los días 82 y 83, en comparación con los valores de referencia, indican que no existe un efecto acumulativo durante el tratamiento de mantenimiento de 2 veces por semana.

**Tabla 1 - Valores de los parámetros farmacocinéticos de las concentraciones plasmáticas de Estradiol (E2):**

|        | <b>Vagifem® 10 microgramos</b>                         |  |
|--------|--|--|
|        | AUC <sub>(0-24)</sub><br>pg.h/ml<br>(media geométrica) | C <sub>ave (0-24)</sub><br>pg/ml<br>(media geométrica) |
| Día -1 | 75,65  | 3,15   |
| Día 1  | 225,35   | 9,39   |
| Día 14 | 157,47   | 5,56   |
| Día 82 | 44,95  | 1,87   |
| Día 83 | 111,41   | 4,64   |

**REF: RF244173/10**

**REG. ISP N° F-18893/11**

**VAGIFEM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS VAGINALES DE  
LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mcg**

Los niveles de estrona y sulfato de estrona observados después de 12 semanas de administración de Vagifem® 10 microgramos no superaron los niveles de referencia, es decir que no se observó acumulación de estrona o sulfato de estrona.

*Distribución*

La distribución de estrógenos exógenos es similar a la de estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente en el cuerpo y se encuentran generalmente en concentraciones más elevadas en los órganos diana de las hormonas sexuales. Los estrógenos circulan en la sangre con una importante unión a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina.

*Biotransformación*

Los estrógenos exógenos son metabolizados de igual manera que los estrógenos endógenos. Las transformaciones metabólicas se producen principalmente en el hígado. El estradiol se convierte reversiblemente a estrona y ambos pueden convertirse en estriol, que es el principal metabolito urinario. En las mujeres posmenopáusicas, una parte importante de los estrógenos circulantes existen como conjugados de sulfato, especialmente sulfato de estrona, que sirve como reservorio circulante para la formación de más estrógenos activos.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

*Eliminación*

El estradiol, la estrona y el estriol se excretan principalmente en la orina junto con los glucurónidos y conjugados de sulfato.

*Grupos especiales de pacientes*

Se ha evaluado el alcance de la absorción sistémica del estradiol durante el tratamiento con Vagifem® 10 microgramos en mujeres posmenopáusicas solamente dentro del rango de 60 a 70 años (edad media: 65,4 años).

**Datos preclínicos sobre seguridad**

El 17 $\beta$ -estradiol es una sustancia bien conocida. Los estudios preclínicos no han otorgado otros datos de importancia para la seguridad clínica además de los incluidos en otras secciones.

**Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido: Hipromelosa, lactosa monohidrato, almidón de maíz, estearato de magnesio.  
Recubrimiento: Hipromelosa y macrogol 6000.

**Incompatibilidades**

No aplicable

**Precauciones especiales de almacenamiento**

Almacenar a temperaturas inferiores a 25°C. No refrigerar.



**VAGIFEM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS VAGINALES DE  
LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mcg****Naturaleza y contenido del envase**

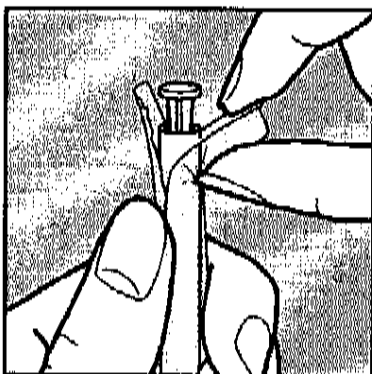
Cada comprimido se encuentra dentro de un aplicador descartable de un solo uso de polietileno/polipropileno. Los aplicadores se envasan individualmente en blisters de PVC/aluminio. Las cajas de 18 unidades contienen 3 blisters de 6 aplicadores con comprimidos en su interior. Las cajas de 24 unidades contienen 4 blisters de 6 aplicadores con comprimidos en su interior. Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

**Indicaciones de uso, manipulación y eliminación**

Todo producto o material de desecho que no se utilice se deberá eliminar según los requerimientos locales.

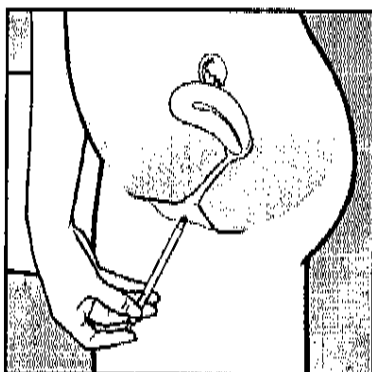
Importado y distribuido por LABORATORIOS SILESIA S: A:

Bajo licencia y fabricado por Novonordisk A/S Dinamarca

**INDICACIONES DE USO PARA EL PACIENTE****Cómo usar Vagifem®**

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

1. Separe un blister individual del envase.  
Ábralo por el extremo tal como se indica en el dibujo

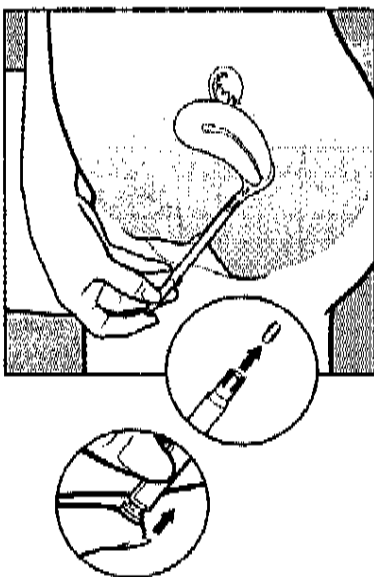


**REF: RF244173/10**

**REG. ISP N° F-18893/11**

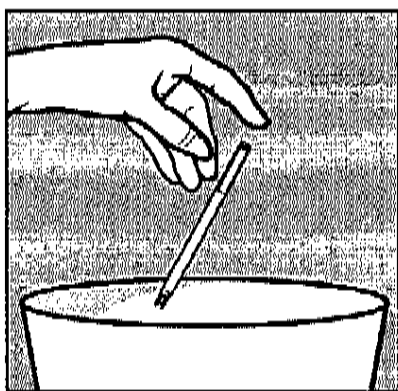
**VAGIFEM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS VAGINALES DE  
LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mcg**

2. Inserte el aplicador cuidadosamente en la vagina.  
Deténgase cuando sienta cierta resistencia (8-10 cm).



**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

3. Para liberar el comprimido, presione suavemente el pulsador hasta que sienta un "click".  
El comprimido queda fijado en la pared de la vagina de forma inmediata.  
El comprimido no se caerá aunque se levante o camine.



4. Retire el aplicador y tírelo.

**VAGIFEM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS VAGINALES DE  
LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mcg****Referencias****FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONISTA**

- ❖ Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. Am Fam.Physician 2000; **61**: 3090-6.
- ❖ Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. Maturitas 1995; **22**: S1- S5.
- ❖ Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet.Gynecol. 1998; **92**: 722-7.
- ❖ Simunic V, Banovic I, Ciglar S, Jeren L, Pavicic BD, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. Int.J Gynaecol.Obstet. 2003; **82**: 187-97.
- ❖ Deady J. Clinical monograph: hormone replacement therapy. J Manag.Care Pharm. 2004; **10**: 33-47.
- ❖ Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. JAMA 2004; **291**: 47-53.
- ❖ U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance For Industry, Labeling Guidance for Noncontraceptive Estrogen Drug Products for the Treatment of Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms - Prescribing Information for Health Care Providers and Patient Labeling. November 2005; Revision 4, at <http://www.fda.gov/cder/guidance/6932dft.pdf>.
- ❖ EMEA/CHMP. Core SPC for hormone replacement therapy, at [http://www.hma.eu/uploads/media/final\\_core\\_spc\\_04.pdf](http://www.hma.eu/uploads/media/final_core_spc_04.pdf). 2004. Ref Type: Internet Communication
- ❖ Nilsson K, Heimer G. Low-dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency--a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. Maturitas 1992; **15**: 121-7.
- ❖ Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, Mazzeo M. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. Obstet.Gynecol. 2002; **99**: 556-62.
- ❖ VAG/PD/4/S: Local Treatment of Atrophic Vaginitis With Two Low-Dose Oestradiol Vagitorics. Vagifem. A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study. 1990.
- ❖ VAG/PD/10/USA: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Comparing the Absorption of 17 $\beta$ -Estradiol During Treatment with E2: 10 mg and Vagifem™ 25  $\mu$ g. 1997.
- ❖ VAG/PD/9/USA: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of 17 $\beta$ -Estradiol 10  $\mu$ g and 25  $\mu$ g (Vagifem™) Doses in Treatment of Estrogen Deficiency-Derived Atrophic Vaginitis. 1997.
- ❖ U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug

**VAGIFEM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS VAGINALES DE  
LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mcg**

Evaluation and Research (CDER). Guidance For Industry: Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms - Recommendations for Clinical Evaluation. January 2003; <http://www.fda.gov/cder/guidance/5412dft.pdf>.

- ❖ DeCherney A, Nathan L. Menopause & Postmenopause. In: Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. McGraw-Hill Professional, 2003; 1018-41.
- ❖ U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance For Industry, Labeling Guidance for Noncontraceptive Estrogen Drug Products for the Treatment of Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms - Prescribing Information for Health Care Providers and Patient Labeling. November 2005; Revision 4, at <http://www.fda.gov/cder/guidance/6932dft.pdf>.
- ❖ European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on Clinical Investigations of Medicinal Products for Hormone Replacement Therapy of oestrogen Deficiency Symptoms in Postmenopausal Women. <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/emea/002197enrev1.pdf> . 2005.  
Ref Type: Electronic Citation

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**