

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vagifem 10 microgrammi compresse vaginali.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa vaginale contiene: Estradiolo emiidrato equivalente a 10 microgrammi di estradiolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse vaginali.

Compresse bianche, biconvesse ed incise con la scritta NOVO 278 su un lato. Diametro 6 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della vaginite atrofica da carenza estrogenica in donne in postmenopausa (vedere paragrafo 5.1).

L'esperienza con il trattamento di donne con più di 65 anni di età è limitata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Vagifem è somministrato per via intravaginale come terapia estrogenica locale mediante un apposito applicatore.

Dose iniziale: una compressa vaginale al giorno per due settimane.

Dose di mantenimento: una compressa vaginale due volte a settimana.

Il trattamento può essere iniziato in qualsiasi giorno.

In caso la paziente dimentichi una dose, è opportuno che la assuma non appena lo ricorda. L'assunzione di una dose doppia deve essere evitata.

Per l'inizio ed il proseguimento del trattamento dei sintomi postmenopausali, si deve ricorrere alla più bassa dose efficace per la durata più breve possibile (vedere anche paragrafo 4.4).

Per i medicinali a base di estrogeni per uso vaginale la cui esposizione sistemica rimane nel normale range postmenopausale, come Vagifem, non è consigliabile aggiungere un progestinico (ma vedere paragrafo 4.4 'Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego', 'Iperplasia endometriale e carcinoma').

Vagifem può essere usato nelle donne con o senza utero intatto.

Le infezioni vaginali devono essere trattate prima dell'inizio della terapia con Vagifem.

Somministrazione:

1. Aprire il blister dalla parte del pulsante.
2. Inserire l'applicatore nella vagina fino ad incontrare resistenza (8-10 cm).
3. Rilasciare la compressa premendo il pulsante.

4. Rimuovere l'applicatore e gettarlo via.

4.3 Controindicazioni

- Carcinoma della mammella in atto, pregresso o sospetto
- Tumori maligni estrogeno-dipendenti in atto o sospetti (es. carcinoma endometriale)
- Sanguinamenti genitali non diagnosticati
- Iperplasia endometriale non trattata
- Tromboembolismo venoso pregresso o in atto (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Disordini trombofilici noti (es. deficit di proteina C, di proteina S o di antitrombina, vedere paragrafo 4.4)
- Malattie tromboemboliche arteriose in atto o recenti (esempio angina, infarto miocardico)
- Disfunzione epatica acuta o storia di patologia del fegato fino al mancato ritorno alla normalità dei test di funzionalità epatica
- Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno degli eccipienti
- Porfiria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per il trattamento dei sintomi della postmenopausa, la TOS deve essere iniziata solo per i sintomi che influiscono negativamente sulla qualità della vita. In tutti i casi, un'attenta analisi dei rischi e dei benefici deve essere eseguita almeno ogni anno e la TOS deve proseguire solo se i benefici superano i rischi.

Esame clinico/follow-up

Prima di iniziare o ricominciare una TOS, è opportuno valutare un'anamnesi personale e familiare completa. L'esame fisico (comprendente il controllo della pelvi e del seno) deve essere guidato da tale valutazione anamnestica e dalle controindicazioni ed avvertenze per l'uso del farmaco. Durante il trattamento si raccomanda di effettuare controlli clinici periodici la cui frequenza e natura devono essere adattate a ciascuna donna. Alle pazienti occorre spiegare quali modifiche che riscontrano nel loro seno devono riferire al proprio medico o infermiere (vedere "Carcinoma mammario" sotto). Devono essere eseguite indagini, compresa la mammografia, in linea con la pratica clinica attualmente accettata in base alle necessità cliniche del singolo caso.

Il profilo farmacocinetico di Vagifem mostra che vi è un assorbimento sistemico dell'estradiolo molto basso durante il trattamento (vedere paragrafo 5.2), tuttavia, essendo una TOS, deve essere considerato, in particolare per il lungo termine o per l'uso ripetuto di questo prodotto.

Condizioni che richiedono un particolare controllo

Nel caso in cui qualsiasi delle seguenti condizioni dovesse presentarsi, essersi manifestata precedentemente, e/o essersi aggravata durante una gravidanza o un trattamento ormonale pregresso, la paziente deve essere controllata attentamente. E' da considerare che tali condizioni possono ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento estrogenico, in particolare:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosi
- Fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, es. 1° grado di eredità per carcinoma mammario
- Ipertensione
- Epatopatie (es. adenoma epatico)
- Diabete mellito con o senza complicanze vascolari
- Colelitiasi
- Eemicrania o (severa) cefalea
- Lupus eritematoso sistemico
- Storia di iperplasia dell'endometrio (vedere di seguito)
- Epilessia
- Asma

- Otosclerosi.

Il profilo farmacocinetico di Vagifem mostra che vi è un assorbimento sistemico dell'estradiolo molto basso durante il trattamento (vedere paragrafo 5.2). Per questo la recidiva o l'aggravamento delle sopra menzionate condizioni è meno probabile di quanto si osserva con il trattamento estrogenico sistemico.

Ragioni per una immediata sospensione della terapia

La terapia deve essere sospesa nel caso venga rilevata una controindicazione e nelle seguenti situazioni:

- Ittero o deterioramento della funzione epatica
- Incremento significativo della pressione arteriosa
- Comparsa di cefalea tipo emicrania
- Gravidanza

Iperplasia endometriale e carcinoma

Le donne con un utero intatto che presentano sanguinamenti anomali di eziologia incerta o le donne con utero intatto precedentemente trattate con estrogeni non bilanciati devono essere controllate attentamente al fine di escludere una possibile iperstimolazione/neoplasia maligna dell'endometrio prima di iniziare il trattamento con Vagifem.

Nelle donne che hanno l'utero intatto, quando vengono somministrati solo estrogeni sistemici per periodi prolungati, il rischio di iperplasia endometriale e carcinoma è aumentato. Per i medicinali a base di estrogeni per uso vaginale la cui esposizione sistemica rimane nel normale range postmenopausale, come Vagifem, non è consigliabile aggiungere un progestinico.

Durante il trattamento con Vagifem, in alcune pazienti può avvenire un modesto assorbimento sistemico, in particolare durante le prime due settimane di somministrazione quotidiana. Comunque, la concentrazione plasmatica media di E2 ($C_{ave(0-24)}$) in tutti i giorni considerati è rimasta all'interno del normale intervallo postmenopausale (vedere paragrafo 5.2) in tutti i soggetti.

La sicurezza endometriale è incerta per somministrazioni a lungo termine (più di un anno) o per l'uso ripetuto di estrogeno somministrato localmente. Pertanto, se ripetuto, il trattamento deve essere riesaminato almeno una volta all'anno, con particolare attenzione a eventuali sintomi di iperplasia endometriale o carcinoma.

In linea generale, la terapia sistemica estrogenica sostitutiva non dovrebbe essere prescritta per periodi superiori ad un anno senza effettuare un'altra valutazione clinica comprendente l'esame ginecologico. Se dovessero comparire in qualsiasi momento della terapia sanguinamenti e spotting, deve esserne accertata la causa, eventualmente anche con la biopsia dell'endometrio, per escludere neoplasie maligne dell'endometrio. Occorre raccomandare alla donna di contattare il medico in caso di sanguinamento o spotting durante il trattamento con Vagifem.

Una stimolazione sistemica estrogenica non bilanciata può portare alla trasformazione premaligna o maligna di foci residui di endometriosi. Pertanto si consiglia cautela nell'uso del prodotto in donne sottoposte ad isterectomia per endometriosi, specialmente in caso di endometriosi residua.

I seguenti rischi sono stati associati alla TOS sistemica e si verificano in misura minore ai medicinali contenenti estrogeni per uso vaginale, la cui l'esposizione sistemica estrogenica rimane nel normale range postmenopausale. Tuttavia, devono essere presi in considerazione in caso di un uso a lungo termine e ripetuto del medicinale.

Carcinoma mammario

L'evidenza complessiva suggerisce un aumentato rischio di carcinoma mammario in donne in trattamento con TOS combinata estro-progestinica sistemica e potenzialmente anche solo estrogenica sistemica, che dipende dalla durata del trattamento.

L'eccesso di rischio diventa evidente dopo alcuni anni di utilizzo, ma ritorna allo stato iniziale entro pochi (al massimo 5) anni dopo l'interruzione del trattamento.

Carcinoma ovarico

Il carcinoma ovarico è molto più raro del carcinoma mammario.

L'evidenza epidemiologica derivata da una vasta meta-analisi indica un leggero aumento del rischio nelle donne che assumono una terapia ormonale sostitutiva sistemica a base di soli estrogeni, tale rischio è maggiore entro 5 anni di utilizzo della terapia e si riduce col tempo dopo l'interruzione di essa.

Tromboembolie venose

La TOS sistemica si associa ad un rischio da 1,3 a 3 volte maggiore di sviluppare tromboembolie venose (TEV), come la trombosi venosa profonda o l'embolia polmonare. Il verificarsi di tali episodi è più probabile nel primo anno di TOS che negli anni successivi (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con stati trombofilici noti hanno un aumentato rischio di TEV e l'uso di TOS potrebbe aumentare questo rischio. La TOS è pertanto controindicata in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

I fattori di rischio per la TEV generalmente riconosciuti comprendono l'uso sistemico di estrogeni, l'età avanzata, la chirurgia maggiore, una prolungata immobilizzazione, l'obesità (BMI >30 kg/m²), la gravidanza/il periodo postparto, il lupus eritematoso sistemico (LES) e il cancro. Non c'è consenso unanime sul possibile ruolo favorente delle varici sugli episodi di TEV.

Come in tutti i pazienti nel periodo post-operatorio, è necessario considerare misure di profilassi per prevenire TEV successive all'intervento. Se una prolungata immobilizzazione deve seguire l'intervento, si raccomanda di interrompere il trattamento della TOS da 4 a 6 settimane prima. Il trattamento non deve essere ripreso se la donna è ancora immobilizzata.

In donne che non hanno una storia personale di TEV ma che hanno un parente di primo grado con una storia di trombosi in giovane età, può essere proposto uno screening dopo attenta valutazione riguardo alle sue limitazioni (solo una parte di difetti trombofilici sono identificati dallo screening).

Se viene identificato un difetto trombofilico che ha come conseguenza trombosi nei membri della famiglia oppure se il difetto è 'importante' (es. carenza di antitrombina, di proteina S o proteina C o combinazione di carenze), la TOS è controindicata.

Le donne già in trattamento cronico con anticoagulanti necessitano di un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio della TOS.

Se la TEV si manifesta dopo aver iniziato la terapia, è bene sospendere subito il trattamento. Alle donne, qualora si presentino sintomi riferibili a possibili episodi tromboembolici (ad esempio tensione dolorosa alle gambe, dolore toracico improvviso, dispnea), deve essere raccomandato di contattare immediatamente il proprio medico.

Coronaropatia (CAD)

I dati randomizzati controllati non hanno evidenziato un aumentato rischio di CAD in donne isterectomizzate in trattamento sistemico con solo estrogeni .

Ictus ischemico

La terapia sistemica a base di soli estrogeni è associata ad un rischio di ictus ischemico aumentato fino a 1,5 volte. Il rischio relativo non cambia con l'età o con il tempo dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio di ictus al baseline dipende molto dall'età, il rischio complessivo di ictus in donne che utilizzano la TOS aumenta con l'età (vedere paragrafo 4.8).

Altre condizioni

Gli estrogeni sistemici possono causare ritenzione idrica, e quindi è opportuno monitorare attentamente le donne affette da cardiopatie o nefropatie.

Le donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite attentamente durante la terapia sostitutiva con estrogeni o ormoni, in quanto rari casi di forti aumenti di trigliceridi nel plasma con conseguente pancreatite sono stati riportati con la terapia estrogenica in questa condizione.

Gli estrogeni aumentano la globulina legante della tiroide (TBG) portando ad un aumento della circolazione totale dell'ormone tiroideo (misurata come iodio legato alle proteine (PBI), dei livelli di T4 (metodo su colonna o dosaggio radioimmunologico) o livelli di T3 (dosaggio radioimmunologico). La captazione di T3 è diminuita, riflettendo la TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 liberi rimangono inalterate. Altre proteine leganti possono essere elevate nel siero, come la globulina legante i corticosteroidi (CBG), la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) portando a un aumento rispettivamente dei corticosteroidi e steroidi sessuali circolanti. Le concentrazioni degli ormoni biologicamente attivi o liberi sono immutate. Altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

L'assorbimento sistemico minimo di estradiolo con somministrazione vaginale a livello locale (vedere paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche") può provocare effetti meno pronunciati sulle proteine leganti del plasma rispetto agli ormoni sistemici.

La TOS non migliora la funzione cognitiva. Dallo studio WHI c'è una qualche evidenza di un aumentato rischio di probabile demenza in donne che iniziano la terapia combinata continua o la TOS con solo estrogeni dopo i 65 anni.

L'applicatore intravaginale potrebbe causare traumi locali minori, specialmente in donne con grave atrofia vaginale.

Vi sono limitate evidenze sui rischi associati alla TOS nel trattamento della menopausa precoce. Tuttavia, il rapporto beneficio/rischio è più favorevole nelle donne più giovani rispetto a quelle più anziane a causa del basso livello di rischio assoluto presente nelle donne più giovani.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

A causa della somministrazione vaginale e dell'assorbimento sistemico minimo, è improbabile che si verifichino interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con Vagifem. Tuttavia, devono essere considerate le interazioni con altri trattamenti vaginali applicati localmente.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Vagifem non è indicato durante la gravidanza. Se una gravidanza inizia durante il trattamento con Vagifem, il trattamento deve essere sospeso immediatamente. I risultati della maggior parte degli studi epidemiologici su esposizioni fetali involontarie agli estrogeni indicano che non sussistono effetti teratogeni o fetotossici.

Allattamento

Vagifem non è indicato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nessun effetto conosciuto.

4.8 Effetti indesiderati

Eventi avversi da studi clinici:

Più di 673 pazienti sono state trattate con Vagifem 10 microgrammi in studi clinici, comprese oltre 497 pazienti trattate per 52 settimane.

Gli eventi avversi correlati all'uso di estrogeno, come il dolore al seno, l'edema periferico e i sanguinamenti postmenopausali, sono stati riportati con Vagifem 10 microgrammi con frequenze molto basse, simili al placebo; tuttavia, se si verificano, si presentano prevalentemente solo all'inizio del trattamento. Gli eventi avversi osservati in pazienti trattate con Vagifem 10 microgrammi con una frequenza maggiore rispetto al placebo e possibilmente correlate al trattamento, sono riportati di seguito.

Classe organico-sistemica	Comune ≥1/100 e <1/10	Non comune ≥1/1.000 e <1/100	Raro ≥1/10.000 e <1/1.000
Infezioni e infestazioni		Vulvovaginiti micotiche	
Alterazioni del sistema nervoso	Cefalea		
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Dolore addominale	Nausea	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Emorragia vaginale, sanguinamenti o disturbi vaginali		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	
Esami diagnostici		Incremento ponderale	
Alterazioni del sistema vascolare		Vampate Ipertensione	

Esperienza post-marketing:

In aggiunta alle reazioni avverse sopra menzionate, quelle presentate di seguito sono state riportate spontaneamente in pazienti trattate con Vagifem 25 microgrammi e sono considerate possibilmente correlate al trattamento. La frequenza di queste reazioni avverse spontanee è molto rara (<1/10.000 pazienti per anno).

- Tumori benigni e maligni (cisti e polipi compresi): carcinoma mammario, carcinoma endometriale
- Disturbi del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità generalizzata (es. reazione/shock anafilattico)
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione: ritenzione idrica
- Disturbi psichiatrici: insonnia

- Patologie del sistema nervoso: emicrania aggravata
- Patologie vascolari: trombosi venosa profonda
- Patologie gastrointestinali: diarrea
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: orticaria, rash erimatoso, rash pruriginoso, prurito genitale
- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: iperplasia endometriale, irritazione vaginale, dolore vaginale, vaginismo, ulcera vaginale
- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: inefficacia del farmaco
- Esami diagnostici: incremento ponderale, incremento degli estrogeni nel sangue.

Altre reazioni avverse sono state riportate in associazione con il trattamento sistemico con estrogeni/progestinici. Poichè le stime sul rischio sono state tratte dall'esposizione sistemica, non è noto come questi si possano applicare ai trattamenti locali:

- Malattie della colecisti
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, porpora vascolare
- Probabile demenza oltre i 65 anni (vedere paragrafo 4.4)

Effetti di classe associati alla TOS sistemica

I seguenti rischi sono stati associati alla TOS sistemica e si verificano in misura minore ai medicinali a base di estrogeni per uso vaginale, la cui esposizione sistemica rimane nel normale range postmenopausale.

Rischio di carcinoma mammario

E' riportato un aumento del rischio di carcinoma mammario diagnosticato fino a 2 volte in donne in trattamento con terapia estrogeno-progestinico per più di 5 anni. Qualsiasi aumentato rischio nelle utilizzatrici di solo estrogeni è sostanzialmente più basso di quello visto in utilizzatrici di trattamenti combinati di estrogeni-progestinici. Il livello del rischio dipende dalla durata dell'uso (vedere paragrafo 4.4).

Sono presentati i dati del più grande studio randomizzato placebo-controllato (studio WHI) e del più grande studio epidemiologico (MWS).

Million Women Study – Rischio aggiuntivo stimato di carcinoma mammario dopo 5 anni di utilizzo

Intervallo di età (anni)	Incidenza per 1.000 non utilizzatrici di TOS in un periodo di oltre 5 anni*	Risk ratio e 95% CI #	Casi aggiuntivi per 1.000 utilizzatrici di TOS per più di 5 anni (95% CI)
TOS di solo estrogeno			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
* Tratto da tassi di incidenza dal baseline in paesi sviluppati. # Risk ratio totale. Il risk ratio non è costante, ma aumenta con l'aumento della durata di utilizzo. Nota: Poichè la naturale incidenza di carcinoma mammario differisce in ogni paese europeo, il numero dei casi aggiuntivi di carcinoma mammario cambierà anche proporzionalmente.			

Studi US WHI – Rischio aggiuntivo stimato di carcinoma mammario dopo 5 anni di utilizzo

Intervallo di età (anni)	Incidenza per 1.000 non utilizzatrici di TOS in un periodo di oltre 5 anni*	Risk ratio e 95% CI #	Casi aggiuntivi per 1.000 utilizzatrici di TOS per più di 5 anni (95% CI)
CEE solo estrogeni			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) *

* Studio WHI in donne senza utero, che non ha mostrato un aumento del rischio di carcinoma mammario

Carcinoma ovarico

L'uso di una TOS sistemica è stato associato ad un leggero aumento del rischio di una diagnosi di cancro dell'ovaio (vedere paragrafo 4.4).

Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riscontrato un aumento del rischio di cancro dell'ovaio nelle donne in trattamento con una TOS sistemica rispetto alle donne che non ne avevano mai fatto uso (RR 1,43, IC al 95% 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni che seguono una TOS da 5 anni, si registra circa 1 caso aggiuntivo su 2.000 donne trattate. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono una TOS, circa 2 donne su 2.000 riceveranno una diagnosi di cancro dell'ovaio nell'arco di 5 anni.

Rischio di tromboembolie venose

La TOS sistemica è associata ad un aumentato rischio relativo da 1,3 a 3 volte maggiore di sviluppare tromboembolie venose (TEV), come trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di un tale evento è più probabile nel primo anno di utilizzo della TOS (vedere paragrafo 4.4). Sono presentati sotto i risultati dello studio WHI.

Studi WHI – Rischio addizionale di TEV dopo più di 5 anni di utilizzo

Intervallo di età (anni)	Incidenza per 1.000 donne nel braccio del placebo in un periodo di oltre 5 anni	Risk ratio e 95% CI #	Casi addizionali per 1.000 utilizzatrici di TOS
Solo estrogeno orale*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

* Studio in donne senza utero

Rischio di ictus ischemico

L'uso di TOS sistemica è associato ad un aumento fino a 1,5 volte del rischio relativo di ictus ischemico. Il rischio di ictus emorragico non è aumentato durante l'uso di TOS.

Il rischio relativo non è dipendente dall'età e dalla durata del trattamento, ma come rischio di base è strettamente dipendente dall'età, il rischio totale di ictus nelle donne che usano TOS aumenterà con l'età, vedere paragrafo 4.4.

Studi WHI combinati– Rischio addizionale di ictus ischemico* dopo più di 5 anni di utilizzo

Intervallo di età (anni)	Incidenza per 1.000 donne nel braccio del placebo in un periodo di oltre 5 anni	Risk ratio e 95% CI #	Casi addizionali per 1.000 utilizzatrici di TOS
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Non è stata fatta nessuna differenziazione tra ictus ischemico ed emorragico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Vagifem è concepito per un utilizzo locale intravaginale e la dose di estradiolo è molto bassa. Il sovradosaggio è quindi improbabile, ma se si verifica il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Estrogeni naturali e semisintetici non associati.
Codice ATC: G03CA03

Il principio attivo, il 17 β -estradiolo di sintesi, è chimicamente e biologicamente identico all'estradiolo umano endogeno.

Il 17 β -estradiolo endogeno induce e mantiene le caratteristiche sessuali femminili secondarie e primarie. L'effetto biologico del 17 β -estradiolo viene espletato attraverso una serie di recettori specifici. Il complesso steroide recettore si lega al DNA cellulare ed induce la sintesi di specifiche proteine.

La maturazione dell'epitelio vaginale dipende dagli estrogeni. Questi aumentano il numero delle cellule superficiali ed intermedie e diminuiscono il numero delle cellule basali nello striscio vaginale.

Gli estrogeni mantengono il pH vaginale intorno ad un intervallo normale (4.5) che favorisce la crescita della normale flora batterica.

Trattamento dei sintomi da deficienza di estrogeni vaginali: gli estrogeni applicati per via vaginale alleviano i sintomi dovuti all'atrofia vaginale da deficienza di estrogeni in donne in menopausa.

Uno studio multicentrico di 12 mesi, in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli, controllato con placebo è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di Vagifem 10 microgrammi nel trattamento dei sintomi di vaginite atrofica postmenopausale.

Dopo 12 settimane di trattamento con Vagifem 10 microgrammi, la variazione dal baseline, confrontata con il trattamento con placebo, ha dimostrato significativi miglioramenti nei tre endpoint primari: indice e valori di maturazione vaginale, normalizzazione del pH vaginale e sollievo dei sintomi urogenitali moderati/seri considerati più fastidiosi dalle pazienti.

La sicurezza endometriale di Vagifem 10 microgrammi è stata valutata nello studio sopra menzionato e in un secondo studio multicentrico in aperto. In totale, 386 donne sono state sottoposte a biopsia endometriale all'inizio e alla fine del trattamento di 52 settimane. Il tasso di incidenza di iperplasia e/o carcinoma è stato dello 0.52% (95% CI 0.06%, 1.86%), indicando nessun aumento di rischio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Un farmaco estrogenico viene ben assorbito attraverso la cute, le mucose ed il tratto gastrointestinale. La somministrazione vaginale degli estrogeni elude la prima tappa metabolica.

E' stato effettuato uno studio a singolo centro randomizzato, in aperto, con dosi multiple, a gruppi paralleli, di 12 settimane per valutare il grado di assorbimento sistemico di estradiolo dalla compressa di Vagifem 10 microgrammi. Le pazienti venivano randomizzate 1:1 per ricevere o 10 microgrammi o 25 microgrammi di Vagifem. Sono stati determinati i livelli plasmatici di estradiolo (E2), estrone (E1) ed estrone solfato (E1S).

L'AUC₍₀₋₂₄₎ per i livelli plasmatici di E2 aumentava quasi proporzionalmente dopo la somministrazione di 10 microgrammi e 25 microgrammi di Vagifem. L'AUC₍₀₋₂₄₎ indicava livelli plasmatici sistemici di estradiolo più alti per le compresse da 10 microgrammi di E2 in confronto al baseline nei giorni di trattamento 1, 14 e 83, con significatività statistica nei giorni 1 e 14 (Tabella 1).

Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche medie di E2 (C_{ave(0-24)}) in tutti i giorni valutati rimaneva all'interno del normale range postmenopausale in tutti i soggetti. I dati dai giorni 82 e 83 in confronto al baseline indicano che non vi è effetto cumulativo durante la terapia di mantenimento di due volte a settimana.

Tabella 1 Parametri farmacocinetici medi per le concentrazioni plasmatiche di estradiolo (E2)

Vagifem 10 microgrammi		
	AUC ₍₀₋₂₄₎ pg.h/ml (media geometrica)	C _{ave(0-24)} pg/ml (media geometrica)
Giorno -1	75,65	3,15
Giorno 1	225,35	9,39
Giorno 14	157,47	6,56
Giorno 82	44,95	1,87
Giorno 83	111,41	4,64

I livelli di estrone ed estrone solfato osservati dopo le 12 settimane di somministrazione di Vagifem 10 microgrammi non hanno superato i livelli di baseline, ovvero non è stato osservato alcun accumulo di estrone o estrone solfato.

Distribuzione

La distribuzione degli estrogeni esogeni è simile a quella degli estrogeni endogeni. Gli estrogeni sono ampiamente distribuiti nel corpo e si trovano generalmente ad alte concentrazioni negli organi bersaglio degli ormoni sessuali. Gli estrogeni circolano nel sangue principalmente legati alla globulina che si lega agli ormoni sessuali (SHBG) e all'albumina.

Biotrasformazione

Gli estrogeni esogeni sono metabolizzati nella stessa maniera degli estrogeni endogeni. Le trasformazioni metaboliche hanno luogo principalmente nel fegato. L'estradiolo è convertito reversibilmente a estrone e ambedue possono essere convertiti a estriolo che è il maggior metabolita urinario. Nelle donne in postmenopausa, una porzione significativa degli estrogeni circolanti esistono come solfati, specialmente l'estrone solfato, che funge da riserva circolante per la formazione di estrogeni più attivi.

Eliminazione

L'estradiolo, l'estrone e l'estriolo sono escreti nelle urine come glucuronidi e solfati.

Gruppi speciali di pazienti

Il grado di assorbimento sistemico di estradiolo durante il trattamento con Vagifem 10 microgrammi è stato valutato solo nelle donne in postmenopausa nell'età tra i 60 e 70 anni (età media 65.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il 17β-estradiolo è una sostanza ben nota. Studi non clinici non hanno fornito dati aggiuntivi rilevanti sulla sicurezza clinica oltre a quelli già presenti in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compressa:

Ipromellosa

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa

Macrogol 6000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare in frigorifero.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascuna compressa è contenuta in un applicatore monouso usa e getta di polietilene/polipropilene. Gli applicatori sono confezionati separatamente in blister di PVC/alluminio.

18 compresse vaginali con applicatori.

24 compresse vaginali con applicatori.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Il 17 β -estradiolo rappresenta un rischio per l'ambiente acquatico, in particolare per i pesci.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S

Novo Allè

DK- 2880 Bagsværd

Danimarca

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 028894020

AIC n. 028894032

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco