

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vagidonna 10 mikrog emätinpuikko, tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen emätinpuikko sisältää: estradiolihemihydraattia määrän, joka vastaa 10 mikrog estradiolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Emätinpuikko, tabletti

Valkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, joissa toisella puolella merkintä ”E” ja toisella puolella ei merkintöjä.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Estrogeenin puutteesta johtuvan emättimen atrofian hoito postmenopausaalisilla naisilla (ks. kohta 5.1).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Vagidonna laitetaan paikallisena estrogeenihoitona pakkauksessa olevaa asetinta käyttäen syväälle emättimeen.

Alkuannos: 1 emätinpuikko päivittäin 2 viikon ajan.

Ylläpitoannos: 1 emätinpuikko 2 kertaa viikossa.

Hoito voidaan aloittaa minä päivänä tahansa.

Jos potilas on unohtanut annoksen, se tulee ottaa niin pian kuin se muistetaan. Kaksinkertaista annosta ei kuitenkaan pidä ottaa.

Vaihdevuosisoireiden hoidossa tulee sekä aloitettaessa että hoidon jatkuessa käyttää pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Emättimessä käytettäviin estrogeenivalmisteisiin, joiden systeeminen estrogeenialtistus pysyy normaalien postmenopausaalisten raja-arvojen **sisällä**, kuten Vagidonna-emätinpuikoissa, ei ole suositeltavaa lisätä progestiinia (mutta ks. kuitenkin kohta 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, Endometriumien liikakasvu ja syöpä”).

Vagidonna-emätinpuikkoja voivat käyttää sekä naiset, joilla on kohtu jäljellä, että naiset, joilta kohtu on poistettu. Emätintulehdukset pitää hoitaa ennen Vagidonna-hoidon aloittamista.

#### Antotapa

1. Ota asetin ulos pakkauksesta.
2. Vedä asettimen mäntää ulos, kunnes se pysähtyy. Paina emätinpuikko (tabletti) esiin sen läpipainopakkauksesta ja aseta se napakasti asettimen päässä olevaan pidikkeeseen (leveään päähän).

3. Vie asetin varovasti emättimeen. Pysäytä, kun tunnet vastuksen (8–10 cm).
4. Vapauta emätinpuikko painamalla mäntä pohjaan asti. Emätinpuikko kiinnittyy välittömästi emättimen seinämään. Se ei irtoa, kun nouset ylös tai kävelet.
5. Puhdista asetin välittömästi kunkin käyttökerran jälkeen. Noudata pakkausselosteessa olevia puhdistusohjeita.
6. Asetinta voidaan käyttää korkeintaan 24 kertaa. Kun pakkaus on tyhjä, hävitä asetin.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu rintasyöpä
- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu estrogeeniriippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. endometriumsyöpä)
- Selvittämätön genitaaliverenvuoto
- Hoitamaton endometriumien liikakasvu
- Nykyinen tai aiemmin sairastettu laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Todettu tromboottinen häiriö (esim. C-proteiinin, S-proteiinin tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Aktiivinen tai hiljattain esiintynyt valtimon tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- Akuutti tai aikaisemmin sairastettu maksasairaus, mikäli maksan toimintakoetulokset eivät ole normalisoituneet
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Porfyria.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaihdevuosisoireita hoidettaessa hormonikorvaushoito tulee aloittaa vain sellaisten oireiden hoitoon, jotka heikentävät elämänlaatua. Riski-hyötysuhteen huolellinen arviointi tulee tehdä kaikissa tapauksissa ainakin kerran vuodessa, ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin hoidosta saatava hyöty ylittää riskit.

#### Lääketieteellinen tutkimus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista on selvitettävä potilaan täydellinen henkilökohtainen ja sukua koskeva sairaushistoria. Fyysinen (mukaan lukien gynekologinen sisätutkimus ja rinnat) tutkimus tulee tehdä ottaen huomioon sairaushistoria sekä vasta-aiheet ja varoitukset. Hoidon aikana suositellaan tehtäväksi määrääjain tarkastuksia, joiden tiheys ja laajuus määräytyvät kunkin naisen yksilöllisen terveydentilan mukaan. Naisille tulee neuvoa, minkälaisista muutoksista rinnoissa tulee kertoa hoitavalle lääkärille tai hoitajalle (ks. "Rintasyöpä" alla). Rintojen tutkimukset, joihin kuuluvat tarkoituksenmukaiset kuvantamismenetelmät, esim. mammografia, tulee suorittaa voimassaolevan hoitokäytännön mukaisesti, yksilön kliiniset tarpeet huomioiden.

Vagidonna-valmisteen farmakokineettinen profiili osoittaa, että hoidon aikana tapahtuu hyvin vähän estradiolin systeemistä imeytymistä (ks. kohta 5.2). Koska kyseessä kuitenkin on hormonikorvausvalmiste, seuraavat tilat täytyy ottaa huomioon erityisesti pitkäaikaiskäytössä tai kun tätä valmistetta käytetään toistuvasti.

#### Tilat, joita tulee tarkkailla

Jos potilaalla on tai on ollut alla mainittuja tautitiloja, ja/tai ne ovat vaikeutuneet raskauden tai aiemman hormonikorvaushoidon aikana, on potilaan tilaa seurattava tarkasti. On otettava huomioon, että nämä tilat saattavat uusiutua tai vaikeutua estrogeenihoidon aikana. Tällaisia tautitiloja ovat erityisesti:

- leiomyooma (kohdun hyvänlaatuinen kasvain) tai endometrioosi
- tromboembolisen sairauden riskitekijät (ks. alla)
- riskitekijät estrogeeniriippuvaisille kasvaimille, esim. ensimmäisen asteen periytyvyys rintasyövässä

- korkea verenpaine
- maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- diabetes mellitus, johon liittyy tai ei liity verisuonimuutoksia
- sappikivitauti
- migreeni tai (kova) päänsärky
- SLE (systeeminen lupus erythematosus)
- aiemmin sairastettu endometriumien liikakasvu (ks. alla)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

Vagidonna-valmisteen farmakokineettinen profiili osoittaa, että hoidon aikana tapahtuu hyvin vähän estradiolin systeemistä imeytymistä (ks. kohta 5.2). Siitä johtuen yllä mainittujen tautitilojen uusiutuminen tai vaikeutuminen on epätodennäköisempää kuin systeemisessä estrogeenihoidossa.

#### Syyt hoidon välittömään keskeyttämiseen

Hoito tulee lopettaa, mikäli ilmenee vasta-aiheita sekä seuraavissa tilanteissa:

- keltaisuus tai maksan toimintahäiriö
- verenpaineen merkittävä nousu
- uusi migreenityyppisen päänsärlyn puhkeaminen
- raskaus.

#### Endometriumien liikakasvu ja syöpä

Naiset, joilla on kohtu jäljellä ja joilla esiintyy selvittämätöntä, epänormaalia vuotoa tai naiset, joilla on kohtu jäljellä ja joita on aiemmin hoidettu pelkällä estrogeenilla, tulee tutkia erityisen huolellisesti ennen Vagidonna-hoidon aloittamista mahdollisen endometriumien hyperstimulaation/pahanlaatuisten kasvainten poissulkemiseksi.

Endometriumien liikakasvun ja endometriumsyövän riski kasvaa naisilla, joilla on kohtu jäljellä, kun he käyttävät systeemistä, pelkkää estrogeenia pitkäjaksoisesti. Emättimessä käytettäviin estrogeenivalmisteisiin, joiden systeeminen estrogeenialtistus pysyy normaaleissa postmenopausaalisissa rajoissa, kuten Vagidonna emätinpuikoissa, ei ole suositeltavaa lisätä progestiinia.

Estradioli 10 mikrog emätinpuikko-hoidon aikana saattaa joillakin naisilla esiintyä vähäisessä määrin systeemistä imeytymistä, erityisesti ensimmäisten kahden hoitoviikon aikana kun valmistetta otetaan kerran päivässä. Estradiolin keskimääräinen pitoisuus plasmassa ( $C_{ave(0-24)}$ ) pysyi kuitenkin kaikkina arvioinnissa mukana olleina päivinä normaaleissa postmenopausaalisissa rajoissa kaikilla tutkittavilla (ks. kohta 5.2).

Paikallisesti emättimeen pitkäaikaisesti (yli vuoden ajan) tai toistuvasti annostellun estrogeenin turvallisuusvaikutuksista endometriumiin ei ole varmaa tietoa. Sen vuoksi hoito tulee uusittaessa arvioida vähintään vuosittain kiinnittäen erityistä huomiota kaikkiin endometriumien liikakasvuun tai endometriumsyöpään viittaaviin oireisiin.

Estrogeenikorvaushoitoa ei yleensä tule määrätä kuin yhdeksi vuodeksi kerrallaan ilman, että potilaalle tehdään välillä fyysinen tutkimus (gynekologinen tutkimus mukaan lukien). Jos hoidon missään vaiheessa esiintyy läpäisy- tai tiputteluvuotoa, sen syy tulee selvittää. Tutkimukseen saattaa sisältyä myös endometriumien biopsia pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi. Naisia pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli Vagidonna-hoidon aikana ilmenee läpäisy- tai tiputteluvuotoa.

Pelkkä estrogeenistimulaatio voi johtaa jäljellä olevan endometriosipesäkkeen muuntumiseen pahanlaatuiseksi tai pahanlaatuisen esiasteeksi. Sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta, kun tätä

valmistetta käytetään naisille, joiden kohtu on poistettu endometrioosin vuoksi, erityisesti jos heillä tiedetään olevan jäänteitä endometrioosista.

*Seuraavat riskitekijät on yhdistetty **systemiseen** hormonikorvaushoitoon ja niitä esiintyy vähemmän emättimessä käytettävissä estrogeenivalmisteissa, joissa systeeminen estrogeenialtistus pysyy normaalien postmenopausaalisten raja-arvojen **sisällä**. Ne on kuitenkin otettava huomioon jos tätä valmistetta käytetään pitkäaikaisesti tai toistuvasti.*

### Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö antaa viitteitä rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita ja mahdollisesti myös **systemistä**, pelkkää estrogeenia käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Riski suurenee muutaman vuoden käytön jälkeen, mutta palautuu lähtötasolleen muutamassa (enintään viidessä) vuodessa hoidon lopettamisen jälkeen.

### Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että **systemistä**, pelkkää estrogeenia sisältäviä hormonihoidoivalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

### Laskimotromboembolia

**Systemiseen** hormonikorvaushoitoon on yhdistetty 1,3–3-kertainen riski laskimotromboemبولian (so. Syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia) kehittymiselle. Embolian saaminen on todennäköisempää ensimmäisenä hoitovuotena kuin myöhäisemmässä vaiheessa (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on diagnosoituja trombofiliisiä sairauksia, on suurentunut laskimotromboosiriski. Hormonikorvaushoito voi suurentaa tätä riskiä ja on sen vuoksi vasta-aiheinen sellaisille potilaille (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tunnettuja laskimotromboemبولian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkittynyt immobilisaatio, liikalihavuus (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), raskaus tai synnytyksen jälkeinen aika, SLE (systeeminen lupus erythematosus) ja syöpä. Suonikohjujen ja laskimotromboemبولian mahdollisesta yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Kuten kaikkien leikkauksesta toipuvien potilaiden kohdalla, ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä leikkauksen jälkeisen laskimotromboemبولian estämiseksi tulee harkita. Jos elektiivistä leikkausta tiedetään seuraavan pitkittynyt immobilisaatio, suositellaan hormonikorvaushoidon keskeyttämistä väliaikaisesti 4–6 viikkoa ennen leikkausta. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen kuin potilas on täysin liikkeellä.

Naisille, joilla ei itsellään ole ollut laskimotromboemبولioita, mutta joiden ensimmäisen asteen sukulaisella on ollut nuorena tromboosi, voidaan tarjota seulontaa sen jälkeen, kun heille on tarkkaan kerrottu sen rajoituksista (vain osa tromboottisista häiriöistä voidaan tunnistaa seulonnalla).

Hormonikorvaushoito on vasta-aiheinen, jos potilaalla on tromboottinen häiriö, joka esiintyy suvussa tai jos häiriö on 'vakava' (esim. antitrombiinin, S-proteiinin tai C-proteiinin puutos tai puutosten yhdistelmä).

Hormonikorvaushoidon hyöty-riskisuhteen huolellinen arviointi on tarpeen naisille, jotka käyttävät pysyvästi veren hyytymistä ehkäiseviä lääkkeitä.

Jos laskimon tromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, lääkehoito tulee keskeyttää. Potilaita tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos he tuntevat mahdollisia tromboembolian oireita (esim. kivuliasta turvotusta jalassa, äkillistä rintakipua, hengenahdistusta).

### Sepelvaltimotauti

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole todettu sepelvaltimotautiriskin suurenemista naisilla, joiden kohtu on poistettu ja jotka käyttävät **systemistä**, pelkkää estrogeenia sisältävää hoitoa.

### Iskeeminen aivohalvaus

**Systemiseen**, pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen riskin suurentuminen. Tämä suhteellinen riski ei muutu iän myötä tai menopaussista kuluneen ajan myötä. Koska aivohalvauksen riski on kuitenkin voimakkaasti iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski naisilla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitovalmisteita, lisääntyy iän myötä (ks. kohta 4.8).

### Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretenttiota, ja siksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta, tulee tarkkailla huolellisesti.

Hypertriglyseridemiaa sairastavia naisia tulee seurata tarkasti estrogeenihoidon tai hormonikorvaushoidon aikana, koska heillä on estrogeenihoidon yhteydessä harvoin raportoitu voimakkaasti kohonnutta plasman triglyseridipitoisuutta, mikä on johtanut haimatulehdukseen.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa kilpirauhashormonin kokonaismäärän suurenemiseen mitattaessa proteiiniin sitoutunut jodi (PBI), S-tyroksiini (S-T4; pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittely) tai S-trijodityroniini (S-T3; radioimmunologinen määrittely). T3-resiinin takaisinotto vähentyy, johtuen TBG:n määrän lisääntymisestä. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, so. kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuudet seerumissa voivat nousta johtaen vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien kokonaismäärän suurenemiseen. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-1-antitrypsiini, seruloplasmiini) pitoisuudet saattavat nousta.

Paikallisesti emättimeen annostellun estrogeenin vähäinen systeeminen imeytyminen (ks. kohta 5.2 ”Farmakokinetiikka”) johtaa todennäköisesti vähemmän korostuneisiin plasman sitoja proteiinien vaikutuksiin kuin systeemisillä hormoneilla.

Hormonikorvaushoitovalmisteiden käyttö ei paranna kognitiivisia toimintoja. On saatu joitain todisteita mahdollisesta dementian riskin lisääntymisestä naisilla, jotka alkoivat käyttää jatkuvaa yhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeenia 65. ikävuoden jälkeen.

Emättimeen työnnettävä asetin voi aiheuttaa pieniä paikallisia vaurioita erityisesti naisilla, joilla on vaikea emättimen atrofia.

Tietoja riskeistä, jotka liitetään ennenmenopausin hoidossa käytettyyn hormonikorvaushoitoon on niukasti. Nuorempien naisten matalasta absoluuttisesta riskitasosta johtuen hyötyjen ja riskien tasapaino voi olla suosiollisempi nuoremmille naisille kuin vanhemmille.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Emättimensisäisestä annosta ja minimaalisesta systeemisestä imeytymisestä johtuen on epätodennäköistä, että Vagidonna-hoidossa esiintyisi mitään kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia. Yhteisvaikutukset muiden paikallisesti annosteltavien, emättimensisäisten hoitojen kanssa on kuitenkin otettava huomioon.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Vagidonna-emätinpuikkoja ei tule käyttää raskauden aikana. Jos potilas tulee raskaaksi Vagidonna-hoidon aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi. Tulokset useimmista tähänastisista epidemiologisista tutkimuksista, joissa sikiö on tahattomasti altistettu estrogeeneille, eivät osoita teratogeenisiä tai fetotoksisia vaikutuksia.

##### Imetys

Vagidonna-emätinpuikkoja ei tule käyttää imetyksen aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei tunnettua vaikutusta.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset kliinisistä tutkimuksista:

Kliinisissä tutkimuksissa estradioli 10 mikrog emätinpuikoilla on hoidettu yli 1100 potilasta, mukaan lukien 497 potilasta, joita hoidettiin 52 viikkoa.

Estrogeeniin liittyviä haittatapahtumia, kuten rintojen kipua, raajojen turvotusta ja postmenopausaalista vuotoa on raportoitu estradioli 10 mikrog emätinpuikoilla hyvin vähäisiä määriä, saman verran kuin lumelääkkeelle. Jos niitä kuitenkin esiintyy, ne hyvin todennäköisesti ilmenevät vain hoidon alussa. Haittatapahtumat, joita esiintyi useammin estradioli 10 mikrog emätinpuikoilla hoidetuilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla, ja jotka mahdollisesti ovat hoitoon liittyviä, on lueteltu alla.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen ≥ 1/100 – &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinainen ≥ 1/1 000 – &lt; 1/100</b>	<b>Harvinainen ≥ 1/10 000 – &lt; 1/1 000</b>
<b>Infektiot</b>		Vulvovaginaalinen sieninfektio	
<b>Hermosto</b>	Päänsärky		
<b>Ruuansulatuselimistö</b>	Vatsakipu	Pahoinvointi	
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Verenvuoto tai vuoto emättimestä tai epämiellyttävät tunteet emättimessä		
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>		Ihottuma	
<b>Tutkimukset</b>		Painon nousu	
<b>Verisuonisto</b>		Kuumat aallot Korkea verenpaine	

Kauppaantuonnin jälkeiset kokemukset:

Yllämainittujen haittavaikutusten lisäksi alla on mainittu spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia estradioli 25 mikrog emätinpuikoilla hoidetuilla potilailla, kun syy-yhteys hoitoon on arvioitu mahdolliseksi. Näiden spontaanien haittavaikutusten ilmoitusaste on hyvin harva (< 1/10 000 potilasvuotta).

- Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit): rintasyöpä, endometriumsyöpä

- Immuunijärjestelmä: yleistyneet yliherkkyyksireaktiot (esim. anafylaktinen reaktio tai sokki)
- Aineenvaihtunta ja ravitsemus: nesteen kertyminen
- Psykkiset häiriöt: unettomuus
- Hermosto: migreenin pahentuminen
- Verisuonisto: syvä laskimotromboosi
- Ruuansulatuselimistö: ripuli
- Iho ja ihonalainen kudosis: urtikaria, punoitusihottuma, kutiava ihottuma, sukupuolielinten kutina
- Sukupuolielimet ja rinnat: endometriumien liikakasvu, emättimen ärsytys tai kipu, vaginismi,
- emättimen haavauma
- Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: lääkkeen vaikuttamattomuus
- Tutkimukset: painon nousu, veren estrogeenipitoisuuden nousu.

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu **systemisten** estrogeeni-/progestiinihoitojen yhteydessä. Koska riskiarviot on otettu systeemistä hoidoista, ei tiedetä, miten ne suhtautuvat paikallishoitoon:

- Sappirakon sairaus
- Iho ja ihonalainen kudosis: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, vaskulaarinen purppura
- Todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

### Systemiseen hormonikorvaushoitoon liitteyt luokkavaikutukset

*Seuraavat riskit on yhdistetty systemiseen hormonikorvaushoitoon ja niitä esiintyy vähemmän emättimessä käytettävissä estrogeenivalmisteissa, joissa systeminen estrogeenialtistus pysyy normaalien postmenopausaalisten raja-arvojen sisällä.*

### Rintasyöpäriski

Rintasyöpäriskin on raportoitu kohoavan kaksinkertaiseksi naisilla, jotka ovat käyttäneet **systemistä** yhdistelmähormonikorvaushoitoa kauemmin kuin 5 vuotta. Pelkkää **systemistä** estrogeeniä käyttävien naisten sairastumisriski on oleellisesti pienempi kuin **systemistä** yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävien. Sairastumisriski riippuu hoidon kestosta (ks. kohta 4.4).

Tulokset laajimmasta satunnaistetusta, lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta (WHI-tutkimus) ja laajimmasta epidemiologisesta tutkimuksesta (Million Women Study, MWS-tutkimus) on esitetty alla.

### Million Women Study - Arvioitu rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1000 naista, jotka eivät koskaan ole käyttäneet hormonikorvaushoitoa / 5 vuotta*	Riskisuhde ja 95 % CI#	Lisätapauksia / 1000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
<b>Pelkkä estrogeenikorvaushoito</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

\* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä teollisuusmaissa.

# Kokonaisriskisuhde. Riskisuhde ei ole vakio vaan kasvaa käytön keston myötä.

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

### USA WHI-tutkimukset - Rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys /1000 lumelääkeryhmän naista / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
<b>Pelkkä estrogeeni (CEE, hevosesta peräisin oleva konjugoitu estrogeeni)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*

\* WHI-tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu; tutkimus ei osoittanut rintasyöpäriskin suurenemista.

## Munasarjasyöpä

**Systemisen** hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että systeemistä hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka ovat saaneet hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2000:sta.

## Laskimotromboemolian riski

**Systemiseen** hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen kohonnut suhteellinen riski saada laskimotromboembolia (VTE), ts. syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Sellaisen ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään alla:

### **WHI-tutkimukset – VTE:n lisäriski 5 vuoden käytön aikana**

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys /1000 lumelääkeryhmän naista / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1000 hormonikorvaushoidon käyttäjää
<b>Suun kautta otettu estrogeeni*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)

\* Tutkimus naisilla, joilta oli kohtu poistettu.

## Iskeemisen aivohalvauksen riski

**Systemiseen** hormonikorvaushoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei kohoa hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole iästä tai hoidon kestosta riippuvainen, mutta lähtötason riski on voimakkaasti iästä riippuvainen. Aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla nousee iän myötä (ks. kohta 4.4).

### **WHI-tutkimukset yhdistettynä – iskeemisen aivohalvauksen\* lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen**

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys /1000 lumelääkeryhmän naista / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1000 hormonikorvaushoidon käyttäjää/ 5 vuotta
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* Iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen välillä ei tehty eroa.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**



Vagidonna-emätinpuikkoja käytetään emättimensisäisesti ja estradioliannos on hyvin pieni. Yliannostus on siten epätodennäköistä, mutta sen sattuessa hoidetaan oireenmukaisesti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luonnolliset ja puolisynteettiset estrogeenit, ATC-koodi: G03CA03

Vaikuttava aine, synteettinen 17 $\beta$ -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti samanlainen kuin ihmisen oma estradioli.

Endogeeninen 17 $\beta$ -estradioli saa aikaan ja ylläpitää primaareja ja sekundaarisia naissukupuolituntomerkkejä. 17 $\beta$ -estradiolin biologinen vaikutus välittyy useiden spesifisten estrogeenireseptorien kautta. Steroidireseptorikompleksi sitoutuu solun DNA:han ja indusoi spesifisten proteiinien synteesiä.

Emättimen epiteelin kypsyminen riippuu estrogeeneista. Estrogeenit lisäävät pinta- ja välisolujen määrää ja vähentävät tyvisolujen määrää emättimessä.

Estrogeenit pitävät emättimen pH:n normaalina (4,5), mikä lisää normaalia bakteeriflooraa.

Emättimen estrogeenipuutosoireiden hoito: emättimeen annosteltu estrogeeni lievittää estrogeenin puutteesta johtuvan emättimen atrofian oireita postmenopausaalisilla naisilla.

Estradioli 10 mikrog emätinpuikkojen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi tehtiin 12 viikkoa kestänyt kaksoissokkoutettu, satunnaistettu ja lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus rinnakkaisryhmillä, joissa hoidettiin postmenopausaalisen vaginaalisen atrofian oireita.

12 viikon estradioli 10 mikrog emätinpuikko-hoidon jälkeen, verrattuna muutokseen lähtötasosta (ja lumelääkehoitoon), todettiin merkittäviä parannuksia kolmessa päätetapahtumassa: Emättimen solujen kypsyysindeksi, emättimen pH:n normalisoituminen ja potilaiden mielestä hankalimpien keskivaikeiden/vaikeiden urogenitaalioireiden helpottuminen.

Estradioli 10 mikrog emätinpuikkojen vaikutusta endometriumin turvallisuuteen arvioitiin edellämainitussa tutkimuksessa ja toisessa, avoimessa monikeskustutkimuksessa. Kaikkiaan 386 naiselta otettiin endometriumin biopsia 52 viikkoa kestäneen hoidon alussa ja lopussa. Liikakasvun ja/tai syövän esiintyminen oli 0,52 % (95 % CI 0,06 %, 1,86 %), mikä ei osoita riskin suurenemista.

6 viikon lumelääkekontrolloitu tutkimus Vagidonna emätinpuikoilla osoitti merkittäviä parannuksia emättimen solujen kypsyysindeksissä ja pH:n normalisoinnissa.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### *Imeytyminen*

Estrogeenit imeytyvät hyvin ihon ja limakalvojen läpi ja ruuansulatuskanavasta. Emättimeen annostelun jälkeen estradioli imeytyy välttämättä alkureitin metabolian.

Estradioli 10 mikrog emätinpuikkojen systeemisen imeytymisen laajuutta arvioitiin 12 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, avoimessa yhden keskuksen tutkimuksessa. Tutkimuksessa käytettiin useita annoksia ja rinnakkaisryhmiä. Potilaat satunnaistettiin 1:1 saamaan joko 10 mikrog tai 25 mikrog estradioli emätinpuikkoja. Estradiolin (E2), estronin (E1) ja estronisulfaatin (E1S) plasma-arvot määritettiin. Plasman

E2:n AUC<sub>(0-24)</sub> suureni lähes samassa suhteessa estradioli 10 mikrog ja 25 mikrog emätinpuikkojen antamiseen nähden. AUC<sub>(0-24)</sub> osoitti korkeampia systeemisen estradiolin tasoja 10 mikrog E2 emätinpuikoille verrattuna lähtötasoon hoidon 1, 14 ja 83 päivinä, ollen tilastollisesti merkitsevä päivinä 1 ja 14 (taulukko 1).

Keskimääräinen E2-pitoisuus veressä (C<sub>ave(0-24)</sub>) pysyi kuitenkin normaaleissa postmenopausaalisissa rajoissa kaikkina päivinä kaikilla tutkituilla. Päivien 82 ja 83 tulokset lähtötasoon verrattuna osoittavat, ettei kahdesti viikossa ylläpitoannostelulla ole kumulatiivista vaikutusta.

**Taulukko 1 Plasman estradiolipitoisuuden (E2) farmakokineettiset parametrit:**

<b>Estradioli 10 mikrog emätinpuikko</b>		
	AUC <sub>(0-24)</sub> pg x h/ml (geom. keskiarvo)	C <sub>ave(0-24)</sub> pg/ml (geom. keskiarvo)
Päivä -1	75,65	3,15
Päivä 1	225,35	9,39
Päivä 14	157,47	6,56
Päivä 82	44,95	1,87
Päivä 83	111,41	4,64

12 viikon estradioli 10 mikrog emätinpuikkojen annostelun jälkeen todetut estroni- ja estronisulfaattitasot eivät ylittäneet lähtötasoa, eli estronin tai estronisulfaatin kertymistä ei havaittu.

14 päivän farmakokineettinen tutkimus Vagidonna emätinpuikoilla osoitti, ettei valmisteen systeeminen altistus ollut referenssivalmistetta suurempi.

#### *Jakautuminen*

Eksogeenisten estrogeenien jakautuminen on samanlainen kuin endogeenisten estrogeenienkin. Estrogeenit jakautuvat laajalle elimistöön ja niitä löydetään yleensä korkeampina pitoisuuksina sukupuolihormonien kohde-elimistä. Estrogeenit kiertävät veressä sitoutuneena suurelta osin sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) ja albumiiniin.

#### *Biotransformaatio*

Eksogeeniset estrogeenit metaboloituvat samalla tavalla kuin endogeeniset estrogeenitkin. Metabolinen muuntuminen tapahtuu pääosin maksassa. Estradioli muuttuu takaisin estroniksi ja molemmat voivat muuttua estrioliksi, mikä on pääasiallinen metaboliitti virtsassa. Vaihdevuosi-ikäisillä naisilla merkittävä osa kiertävistä estrogeeneista esiintyy sulfaattikonjugaatteina, erityisesti estronisulfaattina, mikä toimii kiertävänä varastona aktiivisempien estrogeenien muodostumiselle.

#### *Eliminaatio*

Estradioli, estroni ja estrioli erittyvät virtsaan glukuronideina ja sulfaattikonjugaatteina.

#### *Erityispopulaatiosryhmät*

Estradiolin systeemisen imeytymisen määrää Vagidonna 10 mikrog -hoidon aikana on arvioitu ainoastaan 49-78 -vuotiailla postmenopausaalisilla naisilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

17β-estradioli on hyvin tunnettu lääkeaine. Prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa muuhun vaaraan ihmiselle, kuin mitä on kerrottu valmisteyhteenvedon muissa osioissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

## **6.1 Apuaineet**

Tablettiydin:

Hypromelloosi

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Makrogoli

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Vagidonna emätinpuikot on pakattu PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksiin.

Läpipainopakkaukset on pakattu pahvirasioihin yhdessä uudelleenkäytettävän asettimen kanssa. Asetin on pakattu erikseen.

18 emätinpuikkoa

24 emätinpuikkoa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

17 $\beta$ -estradioli aiheuttaa haittaa vesistöille, erityisesti kaloille.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

36960

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.03.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vagidonna 10 mikrog vaginaltabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En vaginal tablett innehåller: estradiolhemihydrat motsvarande estradiol 10 mikrogram.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Vaginaltablett

Vit, rund, filmdragerad vaginaltablett, märkta med ”E” på ena sidan och släta på den andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vaginal atrofi orsakat av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor (se avsnitt 5.1).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Vagidonna förs in i slidan som lokal östrogenbehandling med hjälp av en applikator.

Initialdos: 1 vaginaltablett dagligen i 2 veckor.

Underhållsdos: 1 vaginaltablett 2 gånger i veckan.

Behandling kan påbörjas när helst det passar.

Glömd dos ska tas så snart som möjligt. Dubblering av dos ska undvikas.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

För östrogenpreparat som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området, såsom Vagidonna, rekommenderas det inte att tillsätta ett gestagen (se dock avsnitt 4.4, ”Varningar och försiktighet”, ”Endometriehyperplasi och karcinom”).

Vagidonna kan användas av kvinnor med eller utan intakt livmoder. Vaginalinfektioner ska behandlas innan behandling med Vagidonna påbörjas.

#### Administreringsätt:

1. Ta ut applikatorn ur förpackningen.
2. Dra ut kolven ur applikatorn så långt det går. Tryck ut en vaginaltablett från det separata blistret och placera den stadigt i hållaren i ändan av applikatorn (den breda ändan).
3. För försiktigt in applikatorn i vagina. Stanna när du känner ett visst motstånd (8–10 cm).
4. Tryck in kolven så långt det går för att lösgöra vaginaltablett. Tabletten fäster genast på slidväggen. Den faller inte ut när du står upp eller går.
5. Rengör applikatorn genast efter varje användning enligt rengöringsprocedur i bipacksedeln.

6. Vaginaltablettapplikatoren kan användas upp till 24 gånger. Ta ut applikatoren när förpackningen är tom.

#### **4.3 Kontraindikationer**

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t ex endometrie-cancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofili sjukdomar (t ex protein C, protein S eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t ex angina, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare genomgången leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Känd överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne
- Porfyri.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

För behandling av postmenopausala symtom ska HRT endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

##### Medicinsk undersökning/uppföljning

Innan hormonell substitutionsbehandling inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se ”Bröstcancer” nedan). Kontroller, inklusive lämpliga bildåtergivningsverktyg som t ex mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Den farmakokinetiska profilen för Vagidonna visar att den systemiska absorptionen av estradiol under behandlingen är mycket låg (se avsnitt 5.2). Eftersom Vagidonna är ett HRT-preparat måste dock följande tas i beaktande, speciellt vid användning under lång tid eller upprepad användning.

##### Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling ska patienten övervakas speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid östrogenbehandling:

- leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios
- riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t ex första gradens ärftlighet för bröstcancer
- hypertoni
- leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- gallstenssjukdom
- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus
- tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros.

Den farmakokinetiska profilen för Vagidonna visar att absorptionen av estradiol under behandlingen är mycket låg (se avsnitt 5.2). Därför är återfall eller försämring av ovan nämnda tillstånd mindre sannolikt i jämförelse med systemisk östrogenbehandling.

#### Skäl till att genast avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas om kontraindicerat tillstånd uppträder samt i följande situationer:

- gulsot (ikterus) eller försämrad leverfunktion
- signifikant ökning av blodtrycket
- debut av migränliknande huvudvärk
- graviditet.

#### Endometriehyperplasi och karcinom

Kvinnor med intakt livmoder som har vaginalblödning av okänd etiologi eller kvinnor med intakt livmoder som tidigare behandlats med östrogen utan tillägg av gestagen ska undersökas noga för att utesluta hyperstimulering/malignitet i endometriet innan behandling med Vagidonna påbörjas.

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometrie cancer ökad när enbart systemisk östrogen ges under lång tid. För östrogenpreparat som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området, såsom Vagidonna, rekommenderas det inte att tillsätta ett gestagen

Under behandling med estradiol 10 mikrog vaginaltabletter kan en mindre grad av systemisk absorption uppträda hos vissa patienter, speciellt under de två första veckorna av administrering en gång dagligen. Genomsnittet för koncentrationerna av estradiol i plasma ( $C_{\text{ave (0-24)}}$ ) under alla de utvärderade dagarna förblev inom det normala postmenopausala området hos alla patienter (se avsnitt 5.2).

Endometriesäkerheten för lokalt administrerat östrogen vid långtidsbehandling (>1 år) eller upprepad behandling är inte fastställd. Därför ska översyn av behandlingen göras minst 1 gång om året vid upprepad behandling, varvid eventuella symtom på endometriehyperplasi eller karcinom speciellt ska uppmärksammas.

Generellt ska substitutionsterapi med östrogen inte förskrivas under längre perioder än ett år utan förnyad allmän, inklusive gynekologisk, undersökning. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder någon gång under behandlingen ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet. Kvinnan ska uppmanas att kontakta sin läkare om blödning eller stänklödning uppträder under behandlingen med Vagidonna.

Behandling med enbart östrogen till kvinnor med tidigare endometrios kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i eventuella kvarvarande endometrioshärdar. Därför tillråds försiktighet vid användning till kvinnor som genomgått hysterektomi p.g.a. endometrios, speciellt om det finns kvar endometrios.

*Följande risker har förknippats med **systemisk HRT** och gäller i mindre utsträckning östrogenpreparat som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir **inom** det normala postmenopausala området. De bör dock beaktas vid långvarig eller upprepad användning av detta läkemedel.*

#### Bröstcancer

Den samlade kunskapen tyder på en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med östrogen-gestagen i kombination och möjligen även som behandlats med enbart **systemiskt** östrogen, som beror på behandlingens längd.

Överrisken blir påtaglig inom några få års användning men återgår till samma nivå som för obehandlade kvinnor inom några få (högst 5) år efter avslutad behandling.

### Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar **systemisk** HRT med enbart östrogen, finns enligt epidemiologiska belegg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

### Venös tromboembolisk sjukdom

**Systemisk** HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).

Patienter med kända trombofila tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>), graviditet och postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.

Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4–6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofila defekter identifieras av en utredning).

Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten har en ökad svårighetsgrad (t ex defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.

Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats ska preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t ex vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

### Kranskärslsjukdom

Randomiserade kontrollerade data fann ingen ökad risk för kranskärslsjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart **systemiskt** östrogen.

### Ischemisk stroke

Behandling med enbart **systemiskt** östrogen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidsintervall efter menopaus. Dock ökar den



generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, eftersom baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

### Andra tillstånd

Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.

Östrogener ökar mängden tyreoidbindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidhormon, (mätt såsom proteinbundet jod (PBI)), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t ex kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Den minimala systemiska absorptionen av estradiol vid lokal vaginal administrering (se avsnitt 5.2 "Farmakokinetiska egenskaper") resulterar sannolikt i en mindre uttalad effekt på plasmabindande proteiner än vid systemisk HRT.

Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis från WHI studien för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.

Applikatorn kan orsaka mindre lokal skada, speciellt hos kvinnor med allvarlig vaginal atrofi.

Kunskap kring riskerna associerade med HRT vid behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

På grund av den vaginala administreringen och minimal systemisk absorption är det osannolikt att några kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner kommer att inträffa med Vagidonna. Interaktioner med andra lokalt applicerade vaginala behandlingar bör dock beaktas.

## **4.6 Gravitet och amning**

Vagidonna är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under pågående behandling med Vagidonna, ska behandlingen avbrytas omgående. Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills och som är gällande oavsiktlig fetal exponering, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

### Amning

Vagidonna är ej indicerat under amning.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga kända effekter.

## 4.8 Biverkningar

### Biverkningar från kliniska prövningar

Mer än 1100 patienter har behandlats med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter i kliniska prövningar inklusive över 497 patienter som behandlats upp till 52 veckor.

Östrogenberoende biverkningar såsom bröstsmärta, perifert ödem och postmenopausala blödningar har rapporterats med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter i mycket låg grad, jämförbart med placebo, men om de uppträder sker det i huvudsak i början av behandlingen. Biverkningar som observerats i en högre frekvens för estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter än för placebo och som bedömts ha möjligt samband med behandlingen presenteras nedan.

Organsystem	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000
<b>Infektioner och infestationer</b>		Vulvovaginal svampinfektion	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk		
<b>Magtarmkanalen</b>	Buksmärta	Illamående	
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Vaginalblödning, vaginalfluor eller vaginal obehagskänsla		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Hudutslag	
<b>Undersökningar</b>		Viktökning	
<b>Blodkärl</b>		Blodvallning Hypertoni	

### Erfarenhet efter att läkemedlet godkänts för försäljning

Förutom ovan nämnda biverkningar har följande spontanrapporterade biverkningar bedömts ha möjligt samband med behandling med estradiol 25 mikrogram vaginaltabletter. Rapporteringsfrekvensen är mycket sällsynt (<1/10 000 patientår).

- Neoplasier benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper): bröstcancer, endometrie cancer
- Immunsystemet: ospecifika överkänslighetsreaktioner (t ex anafylaktisk reaktion/chock)
- Metabolism och nutrition: vätskeretention
- Psykiska störningar: sömnlöshet
- Centrala och perifera nervsystemet: förvärrad migrän
- Blodkärl: djup ventrombos
- Magtarmkanalen: diarré
- Hud och subkutan vävnad: urtikaria, erytematöst hudutslag, hudutslag med klåda, genital klåda
- Reproduktionsorgan och bröstkörtel: endometrie hyperplasi, vaginal irritation, vaginal smärta, vaginism, vaginala sår
- Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället: utebliven effekt
- Undersökningar: viktökning, förhöjd östrogennivå i blod.

Andra biverkningar har rapporterats i samband med **systemisk** östrogen/gestagenbehandling. Eftersom riskuppskattningar har gjorts utifrån systemisk exponering är det inte känt hur dessa kan tillämpas på lokal behandling.

- Gallblåsesjukdom
- Hud och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum och vaskulär purpura
- Sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4).

### **Klasseffekter associerade med systemisk HRT**

Följande risker har förknippats med **systemisk HRT** och gäller i mindre utsträckning för östrogenpreparat som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området.

### **Risk för bröstcancer**

En upp till dubblerad risk för att få bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med **systemisk** östrogen och gestagen i mer än 5 år.

För kvinnor som tagit enbart **systemisk** östrogen är en eventuellt ökad risk påtagligt lägre jämfört med risken hos kvinnor som fått kombinerad behandling med **systemisk** östrogen och gestagen.

Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).

Resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och från den största epidemiologiska studien (MWS) presenteras.

### **Million Women Study (MWS) – Uppskattad adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning**

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor under en 5-årsperiod bland kvinnor som aldrig använt HRT *	Relativ risk (95% CI) #	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95% CI)
<b>Enbart östrogen</b>			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)

\* Taget från baslinje för incidensen (incidence rate) i utvecklade länder.

# Övergripande relativ risk. Denna är inte konstant utan ökar med ökande användningstid. Observera att bakgrundsincidensen varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer kan variera på motsvarande sätt.

CI = konfidensintervall

### **Women's Health Initiative-studier (WHI), USA – Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning**

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen under en 5-årsperiod	Relativ risk (95% CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95% CI)
<b>Enbart konjugerade östrogener</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*

\* WHI-studien på kvinnor utan livmoder, som inte visade en ökad risk för bröstcancer. CI = konfidensintervall

### **Ovarialcancer (Äggstockscancer)**

Användning av **systemisk HRT** har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder systemisk HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95- procentigt KI 1,31-1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som har tagit HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per

2000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2000 kvinnor diagnosticeras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

### **Risk för venös tromboembolism**

**Systemisk** HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

#### **WHI-studier, USA – Adderad risk för VTE över 5 års användning**

Alder (år)	Antal fall per 1 000 kvinnor i placebogruppern efter 5 års tid	Relativ risk (95% CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95% CI)
<b>Enbart östrogen (oralt) *</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

\* Studie av kvinnor utan livmoder. CI = konfidensintervall

### **Risk för ischemisk stroke**

Behandling med **systemisk** HRT är associerat med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte ökad under användningen av HRT.

Den relativa risken är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

#### **WHI-studierna kombinerade – Adderad risk för stroke \* över 5 års användning**

Alder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid	Relativ risk (95% CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare under en 5-årsperiod (95% CI)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\* Ingen differentiering mellan ischemisk och hemorragisk stroke. CI = konfidensintervall

### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret PB55

00034 FIMEA

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

## **4.9 Överdoser**

Vagidonna är avsedd för intravaginal användning och dosen estradiol är mycket låg. Överdoser är därför osannolikt, men om det uppträder, är behandlingen symptomatisk.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga och halvsyntetiska östrogener. ATC-kod: G03CA03

Det aktiva innehållsämnet, syntetiskt 17  $\beta$ -estradiol, är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent humant estradiol.

Endogent 17  $\beta$ -estradiol inducerar och kvarhåller primära och sekundära kvinnliga könsegenskaper. Den biologiska effekten av 17  $\beta$ -estradiol utövas genom ett antal specifika östrogenreceptorer. Steroidreceptorkomplexet är bundet till cellernas DNA och inducerar syntes av specifika proteiner.

Mognad av vaginalepitelet är beroende av östrogen. Östrogen ökar antalet superficiella och intermediära celler och minskar antalet basalceller i vaginalutstryk.

Östrogen upprätthåller vaginalt pH i normalområdet (4,5) vilket ökar normal bakterieflora.

Behandling av vaginala östrogenbristsymtom: vaginalt administrerad östrogen lindrar symtomen av vaginal atrofi orsakad av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

En 12-månaders dubbel-blind, randomiserad, parallellgrupp, placebokontrollerad multicenter studie genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet med estradiol 10 mikrogram vaginaltablett vid behandling av postmenopausala vaginala atrofisymtom.

Efter 12-veckors behandling med estradiol 10 mikrogram vaginaltablett visade förändringar från utgångsvärden, jämfört med placebobehandling, en signifikant förbättring i tre primära endpoints: vaginalt mognadsindex och mognadsvärde, normalisering av vaginalt pH samt lindring av måttliga/svåra urogenitala symtom uppfattade som mest besvärande av kvinnorna.

Endometriesäkerheten för estradiol 10 mikrogram vaginaltablett utvärderades i ovan nämnda studie och en andra öppen multicenterstudie. Totalt undergick 386 kvinnor endometriebiopsi i början och slutet av 52 veckors-behandlingen. Incidensen hyperplasi och/eller carcinom var 0,52% (95% CI 0,06%, 1,86%), vilket inte tyder på en ökad risk.

En 6 veckors placebokontrollerad studie med Vagidonna vaginaltablett visade en signifikant förbättring i vaginalt mognadsindex och normalisering av vaginalt pH.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Absorption*

Östrogen absorberas väl genom hud, slemhinnor och magtarmkanalen. Efter vaginal administrering absorberas estradiol men kringgår first-pass metabolism.

En 12-veckors singelcenter, randomiserad, öppen, flerdos, parallellgruppsstudie genomfördes för att utvärdera graden av systemisk absorption av estradiol från 10 mikrogram vaginaltablett. Patienterna randomiserades 1:1 till att få antingen 10 mikrogram eller 25 mikrogram estradiol vaginaltablett. Plasmanivåer av estradiol (E2), östron (E1) och östronsulfat (E1S) undersöktes.  $AUC_{(0-24)}$  för plasmanivåer av E2 ökade nästan proportionellt efter administrering av 10 mikrogram och 25 mikrogram estradiol vaginaltablett.  $AUC_{(0-24)}$  indikerade högre systemisk estradiolnivå för 10 mikrogram E2 tablett jämfört med utgångsnivån under behandlingsdagarna 1, 14 och 83, vilket var statistiskt signifikant dag 1 och dag 14 (tabell 1). Dock kvarstod de genomsnittliga plasmakoncentrationerna ( $C_{ave(0-24)}$ ) av E2 inom det normala postmenopausala intervallet hos alla undersökta under alla dagar som utvärderades. Data från dag 82 och dag 83 jämfört med utgångsnivån visar att det finns ingen kumulativ effekt vid underhållsterapi två gånger i veckan.

**Tabell 1** Värderna på farmakokinetiska parametrar baserat på koncentration av estradiol i plasma:

<b>Estradiol 10 mikrogram vaginaltablett</b>	
$AUC_{(0-24)}$ pg.h/ml (geom. medeltal)	$C_{ave(0-24)}$ pg/ml (geom. medeltal)

Dag -1	75,65	3,15
Dag 1	225,35	9,39
Dag 14	157,47	6,56
Dag 82	44,95	1,87
Dag 83	111,41	4,64

Noterad nivå östron och östronsulfat efter administrering av estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter översteg inte utgångsnivåerna d v s ingen ackumulering av östron eller östronsulfat observerades.

En 14 dagars farmakokinetisk studie med Vagidonna vaginaltabletter indikerade att den systemiska exponeringen inte är högre än hos referensprodukten.

#### *Distribution*

Distributionen av exogena östrogener liknar den för endogent östrogen. Östrogener distribueras till hela kroppen och finns generellt i högre koncentrationer i målorgan för könshormon. Östrogener cirkulerar i blodet bundet till könshormonbindande globulin (SHBG) och albumin.

#### *Metabolism*

Exogent östrogen metaboliseras på samma sätt som endogent östrogen. Metabolisk omvandling äger rum huvudsakligen i levern. Estradiol omvandlas reversibelt till östron och båda kan omvandlas till estriol, som är huvudmetaboliten i urin. Hos postmenopausala kvinnor är en avsevärd del av cirkulerande sulfatkonjugat av östrogen, speciellt östronsulfat, vilka tjänar som cirkulerande reserv för bildning av mer aktiva östrogener.

#### *Eliminering*

Estradiol, östron och östriol utsöndras i urinen som glucuronid- och sulfatkonjugat.

#### *Speciella populationer*

Graden systemisk absorption av estradiol vid behandling med Vagidonna har enbart utvärderats hos postmenopausala kvinnor i åldern 60–70 år (medelålder 65,4).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

17  $\beta$ -estradiol är en välkänd substans. Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna:

Hypromellos

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

Makrogol

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vagidonna vaginaltabletter är förpackade i ett PVC/PVDC/aluminiumblister.

Blistren är förpackade i en kartong tillsammans med en applikator för flergångsbruk. Applikatorn förpackas separat.

18 vaginaltabletter

24 vaginaltabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

17  $\beta$ -estradiol kan förväntas innebära en risk för vattenmiljöer, speciellt för fiskbestånd.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

36960

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.03.2020