

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vagifem 10 mikrog emätinpuikko, tabletti.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen emätinpuikko sisältää: estradiolihemihydraattia vastaten 10 mikrog estradiolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emätinpuikko, tabletti.

Valkoinen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera tabletti, jossa koodi NOVO 278 toisella puolella.

Halkaisija 6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Käytöstä yli 65-vuotiaille naisille on vain vähän kokemuksia.

4.2 Annostus ja antotapa

Vagifem 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 Vagifem-emätinpuikoissa, ei ole suositeltavaa lisätä progestiinia (mutta ks. kuitenkin kohta 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset, Endometriumien liikakasvu ja syöpä”).

Vagifem-emätinpuikkoja voivat käyttää sekä naiset, joilla on kohtu jäljellä, että naiset, joilta kohtu on poistettu.

Emätintulehdukset pitää hoitaa ennen Vagifem-hoidon aloittamista.

Antotapa:

1. Avaa läpipainopakkaus asettimen männän puoleisesta päästä.
2. Vie asetin emättimeen, kunnes tunnet vastuksen (8-10 cm).
3. Vapauta emätinpuikko painamalla mäntää.
4. Vedä asetin ulos ja hävitä se.

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 toimintakoe tulokset eivät ole normalisoituneet
- Todettu yliherkkyys valmisteeseen vaikuttavalle aineelle tai jollekin sen apuaineelle
- 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.

Vagifem-valmisteeseen 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 allamainittuja 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 endometriooosi

- 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 (systeminen lupus erythematosus)
- Aiemmin sairastettu endometriumien liikakasvu (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi.

Vagifem-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 Vagifem-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 systeminen estrogeenialtistus pysyy normaaleissa postmenopausaalisissa rajoissa, kuten Vagifem-emätinpuikoissa, ei ole suositeltavaa lisätä progestiinia.

Vagifem-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 endometriumin biopsia pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi. Naisia pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli Vagifem-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 endometriosin vuoksi, erityisesti jos heillä tiedetään olevan jäänteitä endometriosista.

*Seuraavat riskitekijät on yhdistetty **systemiseen** hormonikorvaushoitoon ja niitä esiintyy vähemmän emättimessä käytettävissä estrogeenivalmisteissa, joissa systeeminen estrogeenialistus 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 hormonihoidovalmisteita 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 laskimotromboemboolian (so. syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia) kehittymiselle. Embolian saaminen on todennäköisempää ensimmäisenä hoitovuotena kuin myöhäisemmässä vaiheessa (ks. kohta 4.8).

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

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

Kuten kaikkien leikkauksesta toipuvien potilaiden kohdalla, ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä leikkauksen jälkeisen laskimotromboemboolian 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 laskimotromboembolioita, 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, lääkahoito 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 menopausista 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 nesteretentiota, 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 määrittäminen) tai S-trijodityroniini (S-T3; radioimmunologinen määrittäminen). 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 sitojaproteiinien vaikutuksiin kuin systeemillä 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 ennenaikaisen menopaussin 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 Vagifem-hoidossa esiintyisi mitään kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia. Yhteisvaikutukset muiden paikallisesti annosteltavien, emättimensisäisten hoitojen kanssa on kuitenkin otettava huomioon.

4.6 Raskaus ja imetys

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

Imetys

Vagifem-emätinpuikkoja ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei tunnettua vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset kliinisistä tutkimuksista:

Kliinisissä tutkimuksissa Vagifem 10 mikrog -valmisteella on hoidettu yli 673 potilasta, mukaan lukien 497 potilasta, joita hoidettiin 52 viikkoa.

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

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥ 1/100 – < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000 – < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000 – < 1/1 000
Infektiot		Vulvovaginaalinen sieni- infektio	
Hermosto	Päänsärky		
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	Pahoinvointi	

Sukupuolielimet ja rinnat	Verenvuoto tai vuoto emättimestä tai epämiellyttävät tunteet emättimessä		
Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottuma	
Tutkimukset		Painon nousu	
Verisuonisto		Kuumat aallot Korkea verenpaine	

Kauppaantuonnin jälkeiset kokemukset:

Yllämainittujen haittavaikutusten lisäksi alla on mainittu spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia Vagifem 25 mikrog -valmisteella 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 yliherkkyysoireet (esim. anafylaktinen reaktio tai sokki)
- Aineenvaihtunta ja ravitsemus: nesteen kertyminen
- Psykkiset häiriöt: unettomuus
- Hermosto: migreenin pahentuminen
- Verisuonisto: syvä laskimotromboosi
- Ruoansulatuselimestö: ripuli
- Iho ja ihonalainen kudosis: urtikaria, punoitushottuma, kutiava ihottuma, sukupuolielinten kutina
- Sukupuolielimet ja rinnat: endometriumin 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 systeemisistä 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).

Systeemiseen hormonikorvaushoitoon liitetyt luokkavaikutukset

Seuraavat riskit on yhdistetty systeemiseen 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 yhdistelmähormonikorvaushoitoa kauemmin kuin 5 vuotta. Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten sairastumisriski on oleellisesti pienempi kuin 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 / 1 000 naista, jotka eivät koskaan ole käyttäneet hormonikorvaushoitoa / 5 vuotta*	Riskisuhde ja 95 % CI#	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
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 / 1 000 lumelääkeryhmän naista / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
Pelkkä estrogeeni (CEE, hevosesta peräisin oleva konjugoitu estrogeeni)			
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 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000: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 hormonikorvaushoitoavuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään alla:

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

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 naista lumelääke-ryhmässä / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää
Suun kautta otettu estrogeeni*			
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 / 1 000 naista lumelääke-ryhmässä / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Vagifem-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 β -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti samanlainen kuin ihmisen oma estradioli.

Endogeeninen 17 β -estradioli saa aikaan ja ylläpitää primaareja ja sekundaarisia naissukupuolituntomerkkejä. 17 β -estradiolin biologinen vaikutus välittyy useiden spesifisten

estrogenireseptorien 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.

Vagifem 10 mikrog -valmisteen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi tehtiin 12 viikkoa kestänyt kaksoissokkoutettu, satunnaistettu ja lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus rinnakkaisryhmillä, joissa hoidettiin postmenopausaalisien vaginaalisen atrofian oireita.

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

Vagifem 10 mikrog -valmisteen 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.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Vagifem 10 mikrog -valmisteen 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 Vagifem-valmistetta. Estradiolin (E2), estronin (E1) ja estronisulfaatin (E1S) plasma-arvot määritettiin. Plasman E2:n AUC₍₀₋₂₄₎ suureni lähes samassa suhteessa Vagifem 10 mikrog ja 25 mikrog annosten antamiseen nähden. AUC₍₀₋₂₄₎ 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 ($C_{ave(0-24)}$) 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:

Vagifem 10 mikrog		
	AUC ₍₀₋₂₄₎ pg x h/ml (geom. keskiarvo)	C _{ave(0-24)} 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 Vagifem 10 mikrog -annostelun jälkeen todetut estroni- ja estronisulfaattitasot eivät ylittäneet lähtötasoa, eli estronin tai estronisulfaatin kertymistä ei havaittu.

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.

Erityispihtilasryhmät

Estradiolin systeemisen imeytymisen määrää Vagifem 10 mikrog -hoidon aikana on arvioitu ainoastaan 60–70-vuotiailla (keski-ikä 65,4) 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

Tabletitydin:

Hypromelloosi

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:
Hypromelloosi
Makrogoli 6000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Jokainen emätinpuikko on kertakäyttöisessä, polyetyleenistä ja polypropyleenista valmistetussa asettimessa. Asettimet on pakattu erikseen PVC/alumiiniläpipainopakkaukseen.

18 emätinpuikkoa asettimissa.

24 emätinpuikkoa asettimissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

17β-estradioli aiheuttaa haittaa vesistöille, erityisesti kaloille.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

26990

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.2.2010/13.11.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.5.2018

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Suomen Fimean kotisivuilta: <http://www.fimea.fi>