

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 varotoimet, 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 endometriumin 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 valmisteen vaikuttavalle aineelle tai jollekin sen apuaineelle
- Porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaihdevuosioireita 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 sisätkä tutkimus ja rinnat) tutkimus tulee tehdä ottaen huomioon sairaushistoria sekä vasta-aiheet ja varoitukset. Hoidon aikana suositellaan tehtäväksi määräajoin 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-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 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 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 (systeminen lupus erythematosus)
- Aiemmin sairastettu endometriumin liikakasvu (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otokleroosi.

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

Endometriumin 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 endometriumin hyperstimulaation/pahanlaatuisten kasvainten poissulkemiseksi.

Endometriumin 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 ($C_{\text{ave}}(0-24)$) 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 endometriumin 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 endometrioosipesäkkeen muuntumiseen pahanlaatuisiksi 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 systeminen estrogeenialtistus pysyy normaalien postmenopausaalisten raja-arvojen **sisällä**. Ne on kuitenkin otettava huomioon jos tätä valmistetta käytetään pitkäaikaisesti tai toistuvasti.*

Rintasyöpä

Laajasta meta-analyysistä saadun epidemiologisen näytön mukaan rintasyövän riski ei ole suurentunut niillä naisilla, joilla ei ole ollut rintasyöpää ja jotka käyttävät pientä annosta emättimensisäisesti käytettäviä estrogeeneja. Ei kuitenkaan tiedetä, stimuloivatko pieniannoksiset emättimensisäisesti käytettävät estrogeenit rintasyövän uusiutumista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että systeemistä, 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 myöhemmässä 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 ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), raskaus tai synnytyksen jälkeinen aika, SLE (systeminen 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 kehittyi 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.

Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

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. kortikosteroidia 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 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 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 teratogeenisiä 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 kudokset		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
- Ruoansulatuselimistö: ripuli
- Iho ja ihonalainen kudus: urtikaria, punoitusihottuma, 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 kudus: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, vaskulaarinen purppura
- Todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

Systemiseen hormonikorvaushoitoon liittyvät luokkavaikutukset

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

Munasarjasyöpä

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

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että systemistä hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyöpän 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 ilmaantumisen 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 / 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

Systeemiseen 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 17β-estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti samanlainen kuin ihmisen oma estradioli.

Endogeeninen 17β-estradioli saa aikaan ja ylläpitää primaareja ja sekundaarisia naissukupuolituntomerkkejä. 17β-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.

Vagifem 10 mikrog -valmisteen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi tehtiin 12 kuukautta 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 päätetapahtumassa: Emättimen solujen kypsyysindeksi, emättimen pH:n normalisoituminen ja potilaiden mielestä hankalimpien keskivaikeiden/vaikeiden urogenitaalioreiden helpottuminen.

Vagifem 10 mikrog -valmisteen vaikutusta endometriumin turvallisuuteen arvioitiin edellämaitussa 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 Farmakokineetiikka

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 pääasiainen 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.

Erityispopulasryhmät

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

17 β -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 6000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

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

4.8.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vagifem 10 mikrogram 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. LÄKEMEDELSFORM

Vaginaltablett.

Vit, filmdragerad, bikonvex tablett märkt NOVO 278 på en sida. Diameter 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vagifem 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 Vagifem, rekommenderas det inte att tillsätta ett gestagen (se dock avsnitt 4.4, ”Varningar och försiktighet”, ”Endometriehyperplasi och karcinom”).

Vagifem kan användas av kvinnor med eller utan intakt livmoder.

Vaginalinfektioner ska behandlas innan behandling med Vagifem påbörjas.

Administreringsätt:

1. Öppna blisterförpackningen i den ände där tryckknappen sitter.
2. För in applikatorn i vagina tills visst motstånd känns (8–10 cm).
3. För att lösgöra tablett, tryck lätt på tryckknappen.

4. Dra ut applikatoren och kassera den.

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 Vagifem visar att den systemiska absorptionen av estradiol under behandlingen är mycket låg (se avsnitt 5.2). Eftersom Vagifem 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 endometriosis
- 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 Vagifem 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 Vagifem 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 Vagifem, rekommenderas det inte att tillsätta ett gestagen.

Under behandling med Vagifem 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 ($C_{ave(0-24)}$) 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 endometrie hyperplasi 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 endometrie biopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Kvinnan ska uppmanas att kontakta sin läkare om blödning eller stänklödning uppträder under behandlingen med Vagifem.

Behandling med enbart östrogen till kvinnor med tidigare endometriosis 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 endometriosis, speciellt om det finns kvar endometriosis.

*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

Epidemiologiska belägg från en stor metaanalys tyder på att det inte finns någon ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som inte tidigare haft bröstcancer och tar en låg dos vaginalt applicerade östrogener. Det är okänt om en låg dos vaginala östrogener stimulerar till återfall i bröstcancer.

Ovarialcancer (äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar **systemisk** HRT med enbart östrogen, finns enligt epidemiologiska belägg 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), dvs 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 trombofili 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/m²), graviditet och postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbråck 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 trombofili 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.

Exogena östrogener kan inducera eller försämra symtom på arvetärt och förvärvat angioödem.

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 Vagifem. Interaktioner med andra lokalt applicerade vaginala behandlingar bör dock beaktas.

4.6 Graviditet och amning

Vagifem är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under pågående behandling med Vagifem, 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

Vagifem 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 673 patienter har behandlats med Vagifem 10 mikrogram 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 Vagifem 10 mikrogram 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 Vagifem 10 mikrogram 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
Infektioner och infestationer		Vulvovaginal svampinfektion	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		
Magtarmkanalen	Buksmärta	Illamående	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vaginalblödning, vaginalfluor eller vaginal obehagskänsla		
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	
Undersökningar		Viktökning	
Blodkärl		Blodvallning Hypertoni	

Erfarenhet efter att läkemedlet godkänts för försäljning

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

- Neoplasier: benigna och maligna (samt cystor och polyper): bröstcancer, endometriecancer
- 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: endometriehyperplasi, 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.

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 2 000 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

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

* Studie av kvinnor utan livmoder.

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

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogrupperna 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.

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).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

Mognad av vaginaepitelet är beroende av östrogener. Östrogener ökar antalet superficiella och intermediära celler och minskar antalet basceller i vaginalutstryk.

Östrogener 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 Vagifem 10 mikrogram vid behandling av postmenopausala vaginala atrofisymtom.

Efter 12-veckors behandling med Vagifem 10 mikrogram 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 Vagifem 10 mikrogram 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Östrogener 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 Vagifem 10 mikrogram. 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 Vagifem. $AUC_{(0-24)}$ indikerade högre systemisk estradiolnivå för 10 mikrogram E2 tabletten 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 Värden på farmakokinetiska parametrar baserat på koncentration av estradiol i plasma:

	Vagifem 10 mikrogram	
	$AUC_{(0-24)}$ 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 Vagifem 10 mikrogram över 12 veckor översteg inte utgångsnivåerna dvs ingen ackumulering av östron eller östronsulfat observerades.

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 urinen. 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 estriol utsöndras i urinen som glucoronid- och sulfatkonjugat.

Speciella populationer

Graden systemisk absorption av estradiol vid behandling med Vagifem 10 mikrogram har enbart utvärderats hos postmenopausala kvinnor i åldern 60–70 år (medelålder 65,4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

17 β -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 6000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje vaginaltablett är placerad i en engångsapplikator av polyeten/polypropen. Applikatorn är förpackad separat i en blister av PVC/aluminiumfolie.

18 vaginaltabletter med applikatorer.
24 vaginaltabletter med applikatorer.

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 β -estradiol kan förväntas innebära en risk för vattenmiljöer, speciellt för fiskbestånd.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26990

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

22.2.2010/13.11.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.8.2022