

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vagirux 10 mikrogrammaa emätinpuikko, tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi emätinpuikko sisältää estradiolihemihydraattia määrän, joka vastaa 10 mikrogrammaa estradiolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emätinpuikko, tabletti.

Valkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkitä ”E”. Tabletin halkaisija on noin 6 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Vagirux-valmistetta voivat käyttää sekä naiset, joilla on kohtu jäljellä, että naiset, joilta kohtu on poistettu.

Annostus

Emätintulehdukset pitää hoitaa ennen Vagirux-hoidon aloittamista.

Hoito voidaan aloittaa minä päivänä tahansa.

Aloitusannos

1 emätinpuikko päivittäin 2 viikon ajan.

Ylläpitoannos

1 emätinpuikko 2 kertaa viikossa.

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 Vagirux-valmisteessa, ei ole suositeltavaa lisätä progestiinia (ks. kohta 4.4 ’Endometriumien liikakasvu ja syöpä’).

Jos annos unohtuu, tulee annos ottaa niin pian kuin potilas muistaa. Kaksinkertaista annosta tulee välttää.

Antotapa

Vagirux annostellaan paikallisestrogeenihoitona emättimeen asetinta käyttämällä.

Kuinka Vagirux annostellaan:

1. Asetin poistetaan foliosuojuksesta.
2. Samalla kun asetinputkesta pidetään kiinni, asettimen mäntää vedetään siihen asti, kunnes se pysähtyy.
Yksi emätinpuikko asetetaan tiukasti asetinputken pidikkeeseen (leveään päähän).
3. Asetin viedään varovaisesti emättimeen siihen kohtaan, jossa tuntuu vastusta (8-10 cm).
4. Emätinpuikko vapautetaan painamalla mäntää siihen asti, kunnes se pysähtyy.
Emätinpuikko kiinnittyy välittömästi emättimen seinämään. Se ei irtoa, jos potilas nousee ylös tai kävelee.
5. Asetin puhdistetaan jokaisen käyttökerran jälkeen ennen seuraavaa käyttökertaa. Sekä putki että mäntä puhdistetaan käyttämällä mietoa saippuaa ja huuhdellaan huolellisesti lämpimällä vesijohtovedellä. Sekä putken että männän annetaan ilmakeivua puhtaalla alustalla (esim. paperipyyhke).
6. Asetinta tulee käyttää siihen asti, kunnes pakkaus on tyhjä (18 tai 24 kertaa). Sen jälkeen asetin tulee hävittää kotitalousjätteiden mukana.

4.3 Vasta-aiheet

- Todettu, aikaisemmin sairastettu tai epäilty rintasyöpä
- Todettu, aikaisemmin sairastettu tai epäilty estrogeniriippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. endometriumsyöpä)
- Selvittämätön genitaaliverenvuoto
- Hoitamaton endometriumin liikakasvu
- Aikaisemmin sairastettu tai nykyinen 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
- Todettu yliherkkyys valmisteen 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 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.

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

Tilat, joita tulee tarkkailla

Jos potilaalla on tai on aikaisemmin 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.

Vagirux-valmisteen farmakokineettinen profiili osoittaa, että hoidon aikana tapahtuu hyvin vähän estradiolin 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 joita on aiemmin hoidettu pelkällä estrogeenilla, tulee tutkia erityisen huolellisesti ennen Vagirux-hoidon aloittamista endometriumien hyperstimulaation/pahanlaatuisien kasvainten poissulkemiseksi.

Endometriumien liikakasvun ja endometriumsyövän riski kasvaa naisilla, joilla on kohtu jäljellä, kun he käyttävät systeemistä, pelkkää estrogeenia pitkäkestoisesti. Emättimessä käytettäviin estrogeenivalmisteisiin, joiden systeeminen estrogeenialtistus pysyy normaaleissa postmenopausaalisisissa rajoissa, kuten Vagirux-valmisteessa, ei ole suositeltavaa lisätä progestiinia.

Estradioli 10 mikrogrammaa -emätinpuikkohoidon aikana saattaa joillakin potilailla esiintyä vähäisessä määrin systeemistä imeytymistä, erityisesti ensimmäisten kahden viikon aikana kun valmistetta otetaan kerran päivässä. Estradiolin keskimääräinen pitoisuus plasmassa ($C_{ave(0-24)}$) pysyi kuitenkin kaikkina arvioinnissa mukana olleina päivinä normaaleissa postmenopausaalisisissa 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 endometriumien biopsia endometriumien pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi. Naisia

pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli Vagirux-hoidon aikana ilmenee läpäisy- tai tiputteluvuotoa.

Pelkkä estrogeenistimulaatio voi johtaa jäljellä olevan endometriosipesäkkeen muuntumiseen pahanlaatuisen esiasteeksi tai pahanlaatuiseksi. Sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta, kun tätä valmistetta käytetään naisille, joiden kohtu on poistettu endometriosisin vuoksi, erityisesti jos heillä tiedetään olevan jäänteitä endometriosisista.

Seuraavat riskit on yhdistetty systeemiseen 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

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 estrogeenikorvaushoitoa saavilla naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Laskimotromboembolia

Systeemiseen hormonikorvaushoitoon on yhdistetty 1,3–3-kertainen riski laskimotromboemboolian (eli syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia) kehittymiselle. Embolian saaminen on todennäköisempää ensimmäisenä hormonikorvaushoitovuotena kuin myöhemmässä vaiheessa (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on todettuja trombofiliisiä sairauksia, on suurentunut laskimotromboemboolian riski. 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 kg/m²), 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 laskimotromboemboolioita, 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 laskimotromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, lääkehoito tulee keskeyttää. Potilaita tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos he tuntevat mahdollisia tromboemboolian

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 lähtötason riski on kuitenkin voimakkaasti iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski naisilla, jotka saavat hormonikorvaushoitoa, 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 estrogeenikorvaushoidon tai hormonikorvaushoidon aikana, koska heillä on estrogeenihoidon yhteydessä harvoin raportoitu voimakkaasti kohonnuttua 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, eli kortikosteroidien 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) johtaa todennäköisesti vähemmän korostuneisiin plasman sijoitaproteiinien vaikutuksiin kuin systeemisillä hormoneilla.

Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivisia toimintoja. WHI-tutkimuksesta on saatu joitain todisteita mahdollisesta dementian riskin lisääntymisestä naisilla, jotka alkoivat käyttää jatkuvaa yhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeenikorvaushoitoa 65. ikävuoden jälkeen.

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

Tietoja riskeistä, jotka liitetään ennenaikaisen menopausin 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 mitään kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia esiintyy yhdessä Vagirux-valmisteen kanssa. Yhteisvaikutukset muiden paikallisesti annosteltavien, emättimensisäisten hoitojen kanssa on kuitenkin otettava huomioon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

Vagirux-valmistetta ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei tunnettua vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset kliinisistä tutkimuksista:

Kliinisissä tutkimuksissa estradioli 10 mikrogrammaa -emätinpuikoilla on hoidettu yli 673 potilasta, mukaan lukien 497 potilasta, joita hoidettiin 52 viikkoa. Vagirux-valmisteella tehty 6 viikon mittainen kliininen tutkimus, johon osallistui yhteensä 430 potilasta, vahvisti alkuperäisten kliinisten tutkimusten perusteella tunnetun haittavaikutusprofiilin. Estrogeeniin liittyviä haittatapahtumia, kuten rintojen kipua, raajojen turvotusta ja postmenopausaalista vuotoa on raportoitu estradioli 10 mikrogrammaa -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 mikrogrammaa -emätinpuikoilla 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
Infektiot		Vulvovaginaalinen sieni-infektio
Hermosto	Päänsärky	
Verisuonisto		Kuumat aallot Korkea verenpaine
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma
Sukupuolielimet ja rinnat	Verenvuoto tai vuoto emättimestä tai epämiellyttävät tuntemukset emättimessä	
Tutkimukset		Painon nousu

Kauppaantuonnin jälkeinen kokemus:

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

- Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä epäspesifit kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit): rintasyöpä, endometriumsyöpä
- Immuunijärjestelmä: yleistyneet yliherkkyysoireet (esim. anafylaktinen reaktio tai sokki)
- Aineenvaihdunta ja ravitsemus: nesteen kertyminen
- Psykkiset häiriöt: unettomuus
- Hermosto: migreenin pahentuminen
- Verisuonisto: syvä laskimotromboosi

- Ruoansulatuselimistö: ripuli
- Iho ja ihonalainen kudus: 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 systeemisten estrogeeni-/progestiinihoitojen yhteydessä. Koska riskiarviot on otettu systeemisistä altistuksista, ei tiedetä, miten ne suhtautuvat paikallishoitoihin:

- Sappirakon sairaus
- Iho ja ihonalainen kudus: 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 systeeminen estrogeenialtistus pysyy normaalien postmenopausaalisten raja-arvojen sisällä.

Munasarjasyöpä

Systeemisen 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 munasarjasyöpän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43; 95 % 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.

Laskimotromboemboolian riski

Systeemiseen 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 / 1 000 lumelääkeryhmän naista / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta
Pelkkä estrogeeni suun kautta otettuna*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

* Tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu.

Iskeemisen aivohalvauksen riski

Systeemisen hormonikorvaushoidon käyttöön liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei kohoja hormonikorvaushoidon aikana. Tämä suhteellinen riski ei ole iästä tai hoidon kestosta riippuvainen, mutta koska 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 lumelääkeryhmän naista / 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-haittatasapainon 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

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Vagirux-valmistetta 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 primaarisia ja sekundaarisia naissukupuolituntomerkkejä. 17 β -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 mikrogrammaa -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 mikrogrammaa -emätinpuikkohoidon jälkeen, verrattuna muutokseen lähtötasosta (ja lumelääkehoitoon), todettiin merkittäviä parannuksia kolmessa päätetapahtumassa: Emättimen solujen kypsyysindeksi, emättimen pH:n normalisoituminen ja potilaiden mielestä hankalimpien keskivaikeiden/vaikeiden urogenitaali-oireiden helpottuminen.

Estradioli 10 mikrogrammaa -emätinpuikkojen vaikutusta endometriumien turvallisuuteen arvioitiin edellämainitussa tutkimuksessa ja toisessa, avoimessa monikeskustutkimuksessa. Kaikkiaan 386 naiselta otettiin endometriumien 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.

Estradioli 10 mikrogrammaa -emätinpuikoilla tehty 6 viikon mittainen lumelääkekontrolloitu tutkimus osoitti merkittäviä parannuksia emättimen solujen kypsyyksindeksissä ja pH:n normalisoidumisessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Estradioli 10 mikrogrammaa -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 mikrogrammaa tai 25 mikrogrammaa estradiolia sisältäviä emätinpuikkoja. Estradiolin (E2), estronin (E1) ja estronisulfaatin (E1S) plasmatasot määritettiin. Plasman E2:n $AUC_{(0-24)}$ -arvo suureni lähes samassa suhteessa 10 mikrogrammaa ja 25 mikrogrammaa estradiolia sisältävien emätinpuikkojen antamiseen nähden. $AUC_{(0-24)}$ -arvo osoitti korkeampia systeemisiä estradiolitasoja 10 mikrogrammaa E2:ta sisältäville emätinpuikoille verrattuna lähtötasoon hoidon 1, 14 ja 83 päivinä, ollen tilastollisesti merkitsevä päivinä 1 ja 14 (taulukko 1). Keskimääräinen E2-pitoisuus plasmassa ($C_{ave(0-24)}$) pysyi kuitenkin normaaleissa postmenopausaalisisissa 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: estradioli 10 mikrogrammaa -emätinpuikko

	$AUC_{(0-24)}$ 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 viikkoa kestäneen estradioli 10 mikrogrammaa -emätinpuikkojen annostelun jälkeen todetut estroni- ja estronisulfaattitasot eivät ylittäneet lähtötasoa, eli estronin tai estronisulfaatin kertymistä ei havaittu.

14 päivän mittainen farmakokineettinen lisätutkimus Vagirux-valmisteella vahvisti nämä tulokset.

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 yhdessä glukuronidi- ja sulfaattikonjugaattien kanssa.

Erityispotilasryhmät

Estradiolin systeemisen imeytymisen määrää estradioli 10 mikrogrammaa -emätinpuikkohoidon 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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä läpipainopakkaukset ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyypit ja (pakkauskoost)

Vagirux 10 mikrogrammaa emätinpuikko, tabletti on pakattu PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukseen.

Läpipainopakkaukset on pakattu kartonkikoteloihin, jossa on mukana asettimet erillisissä foliosuojuksissa.

Pakkauskoost:

18 tai 24 emätinpuikkoa ja yksi asetin jokaisessa pakkauksessa.
Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

17 β -estradioli aiheuttaa haittaa vesistöille, erityisesti kaloille.

Katso kohdasta 4.2 ohjeet asettimen puhdistamisesta ja hävittämisestä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Unkari

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37077

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.11.2020.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vagirux 10 mikrogram vaginaltabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje vaginaltablett innehåller estradiolhemihydrat motsvarande 10 mikrogram estradiol. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Vaginaltablett.

Vit, rund, filmdragerad tablett märkt med "E" på ena sidan. Tablettens diameter är cirka 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Vagirux kan användas till kvinnor såväl med som utan intakt livmoder.

Dosering

Vaginalinfektioner ska behandlas innan behandling med Vagirux påbörjas.

Behandling kan påbörjas när helst det passar.

Initialdos

1 vaginaltablett dagligen i 2 veckor.

Underhållsdos:

1 vaginaltablett 2 gånger i veckan.

Vid insättning av behandling 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 intervallet, såsom Vagirux, rekommenderas inte tillägg av gestagen (se avsnitt 4.4 "Endometriehyperplasi och karcinom").

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

Administreringsätt

Vagirux administreras intravaginalt med hjälp av applikator, för lokal östrogenbehandling.

Administrering av Vagirux:

1. Applikatorn avlägsnas från folieförpackningen.
2. Med ett fast grepp om applikatorn dras kolven ut så långt det går. En vaginaltablett placeras i hållaren (den breda änden) av applikatorn.
3. Applikatorn förs försiktigt in i vagina så långt det går tills visst motstånd känns (8-10 cm).
4. Vaginal tablett lösgörs genom att kolven trycks in så långt det går.

- Tabletten fastnar omedelbart på slidväggen. Den faller inte ut om patienten står eller går.
5. Efter varje användning, innan applikatorn används nästa gång, ska applikatorn rengöras. Både rör och kolv ska rengöras med mild tvål och sköljas noga med varmt kranvatten. Både rör och kolv får sedan lufttorka på en ren yta (t.ex. en pappershandduk).
 6. Applikatorn används tills förpackningen är tom (18 eller 24 gånger). Därefter ska den kasseras i behållare för hushållsavfall.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer.
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer).
- Odiagnostiserad genital blödning.
- Obehandlad endometriehyperplasi.
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli).
- Kända trombofili sjukdomar (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, 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 som anges i avsnitt 6.1.
- Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska HRT endast sättas in om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av nytta-riskbalansen 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, som även inkluderar familjeanamnes. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till anamnesen och till kontraindikationer och varningar inför behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och innehåll är anpassade till varje enskild kvinna. Kvinnan ska informeras om vilka förändringar i bröstet som ska rapporteras till läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se ”Bröstcancer” nedan). Undersökningar som även omfattar lämplig bildiagnostik, t.ex. mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening, anpassat till den enskilda kvinnans kliniska behov.

Den farmakokinetiska profilen för Vagirux visar att den systemiska absorptionen av estradiol under behandlingen är mycket låg (se avsnitt 5.2). Eftersom Vagirux är ett HRT-preparat måste dock följande beaktas, särskilt vid långtidsbehandling eller upprepad användning av detta läkemedel.

Tillstånd som kräver övervakning

Om patienten har eller tidigare har haft något av följande tillstånd, och/eller detta har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas noga. Man måste vara medveten om att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid östrogenbehandling, särskilt:

- 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
- kolelitiasis
- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus
- endometriehyperplasi i anamnesen (se nedan)

- epilepsi
- astma
- otoskleros.

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

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen ska avbrytas om en kontraindikation upptäcks, samt i följande situationer:

- Gulsot eller försämrad leverfunktion.
- Signifikant ökning av blodtrycket.
- Debut av migränliknande huvudvärk.
- Graviditet.

Endometriehyperplasi och -karcinom

Kvinnor med intakt uterus tidigare behandlats med östrogen utan tillägg av gestagen ska undersökas noga för att utesluta hyperstimulering/malignitet i endometriet innan behandling med Vagirux påbörjas.

Risken för endometriehyperplasi och endometriecancer är förhöjd hos kvinnor med intakt uterus som långtidsbehandlas med enbart systemiskt östrogen. När det gäller östrogenpreparat som administreras vaginalt och där den systemiska exponeringen för östrogen kvarstår inom det normala postmenopausala intervallet, såsom Vagirux, rekommenderas inte tillägg av gestagen.

Under behandling med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter kan en mindre systemisk absorption förekomma hos vissa patienter, särskilt under de första två veckorna med administrering en gång dagligen. Den genomsnittliga E2-koncentrationen i plasma ($C_{ave(0-24)}$) under samtliga utvärderade dagar förblev dock inom det normala postmenopausala intervallet hos alla försökspersoner (se avsnitt 5.2).

Endometriesäkerheten för lokalt, vaginalt administrerat östrogen under långtidsbehandling (mer än 1 år) eller vid upprepad användning är inte fastställd. Därför ska en översyn av behandlingen göras minst en gång om året vid upprepad behandling, varvid eventuella symtom på endometriehyperplasi eller -karcinom särskilt ska beaktas.

Generellt ska substitutionsterapi med östrogen inte förskrivas under längre perioder än ett år utan förnyad läkarundersökning, inklusive gynekologisk undersökning. Om blödning 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 vid blödning eller stänklödning under behandlingen med Vagirux.

Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i kvarstående endometrioshårdar. Därför tillråds försiktighet när detta läkemedel används av kvinnor som genomgått hysterektomi p.g.a. endometrios, särskilt om man vet att det finns kvarstående 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 intervallet. De ska 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

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Epidemiologisk evidens från en stor metaanalys tyder på en något förhöjd risk hos kvinnor som tar *systemisk* HRT med enbart östrogen. Den ökade risken blir tydlig inom 5 års användning och minskar med tiden efter avbruten behandling.

Venös tromboembolism

Systemisk HRT är associerat med en 1,3 till 3 gånger högre risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. En sådan händelse är mer trolig under det första året med HRT än senare (se avsnitt 4.8).

Patienter med kända trombofili tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk ytterligare. HRT är därför kontraindicerat till 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 postpartumperioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om huruvida åderbräck spelar någon roll för VTE.

Som hos alla postoperativa patienter måste förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter operation. Om längre tids immobilisering kommer att följa efter en planerad operation rekommenderas att uppehåll görs i HRT-behandlingen 4-6 veckor före ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE men som har en förstegradssläkting som haft trombos i ung ålder kan erbjudas screening/utredning efter noggrann information om dess begränsningar (endast en del trombofili defekter upptäcks vid en screening).

Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ av trombos än den som förekommer hos familjemedlemmar, eller om defekten är ”svår” (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter), är HRT kontraindicerat.

För kvinnor som redan långtidsbehandlas med antikoagulantia ska en noggrann nytta-riskbedömning med användning av HRT utföras.

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

Kranskärslsjukdom

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

Ischemisk stroke

Systemisk behandling med enbart östrogen är associerat med en upp till 1,5 gånger högre risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tid efter menopaus. Dock ökar den totala risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT eftersom risken för stroke vid baslinjen är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Andra tillstånd

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

Kvinnor med redan befintlig hypertriglyceridemi ska följas upp noga under behandling med HRT eftersom sällsynta fall av kraftigt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har rapporterats vid östrogenbehandling av kvinnor med detta tillstånd.

Östrogener ökar mängden tyroxinbindande globulin (TBG), vilket medför ökade totala nivåer av cirkulerande tyreoidhormon, (mätt såsom proteinbundet jod (PBI)), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunanalys, 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. Koncentrationerna av fria eller biologiskt aktiva hormoner förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan vara förhöjda (substrat för angiotensin/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Den minimala systemiska absorptionen av estradiol vid lokal vaginal administrering (se avsnitt 5.2) resulterar sannolikt i en mindre uttalad effekt på plasmabindande proteiner än vid systemisk HRT. HRT förbättrar inte den kognitiva funktionen. Det finns vissa belägg från WHI-studien för en ökad risk för sannolik demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig HRT med kombinationsbehandling eller enbart östrogen efter 65 års ålder.

Intravaginal applikator kan orsaka en mindre lokal skada, särskilt hos kvinnor med allvarlig vaginal atrofi.

Det finns begränsad evidens kring riskerna med HRT vid behandling av prematur menopaus. På grund av den låga absoluta risken hos yngre kvinnor kan dock nytta-riskbalansen för dessa kvinnor vara mer gynnsam än för äldre kvinnor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av den vaginala administreringen och den minimala systemiska absorptionen är det osannolikt att några kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner kommer att inträffa med Vagirux. Interaktioner med andra lokalt applicerade vaginala behandlingar ska dock beaktas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Vagirux är inte indicerat under graviditet. Om en kvinna blir gravid under pågående behandling med Vagirux ska behandlingen omedelbart avbrytas. Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som hittills genomförts och är relevanta avseende oavsiktlig fetal exponering för östrogener visar inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Vagirux är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga kända effekter.

4.8 Biverkningar

Biverkningar från kliniska prövningar

Fler än 673 patienter har behandlats med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter i kliniska prövningar, varav över 497 patienter har behandlats i som mest 52 veckor. I en 6 veckor lång klinisk prövning av Vagirux på totalt 430 patienter bekräftades den biverkningsprofil som erhållits från de initiala kliniska prövningarna. Östrogenrelaterade biverkningar som bröstsmärta, perifert ödem och postmenopausala blödningar har rapporterats i mycket liten omfattning med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter jämförbart med placebo, men i de fall sådana biverkningar uppkommer sker det med störst sannolikhet i början av behandlingen.

Biverkningar som observerats med högre frekvens hos patienter som behandlas med estradiol 10 mikrogram i jämförelse med placebo och som kan ha samband med behandlingen redovisas nedan.

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

Erfarenheter efter godkännandet för försäljning

Förutom ovan nämnda biverkningar har följande biverkningar spontanrapporterats av patienter som behandlas med estradiol 25 mikrogram vaginaltabletter och bedöms ha ett möjligt samband med behandlingen. Frekvensen för dessa spontanrapporterade biverkningar är ”mycket sällsynta” (<1/10 000 patientår).

- Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper): bröstcancer, endometriecancer.
- Immunsystemet: generaliserade överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk reaktion/chock).
- Metabolism och nutrition: vätskeretention.
- Psykiska störningar: insomni.
- Centrala och perifera nervsystemet: förvärrad migrän.
- Blodkärl: djup ventrombos.
- Magtarmkanalen: diarré.
- Hud och subkutan vävnad: urtikaria, erytematöst utslag, kliande utslag, 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 blodet.

Andra biverkningar har rapporterats i samband med systemisk östrogen/gestagenbehandling. Eftersom riskberäkningarna 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 år 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 intervallet.

Ovarialcancer

Användning av systemisk HRT har associerats med en något förhöjd risk för ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys av 52 epidemiologiska studier rapporterades en ökad risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder systemisk HRT jämfört med hos kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1.43, 95 % CI 1,31-1,56). Bland kvinnor i åldern 50 till 54 år som har tagit HRT i 5 år betyder det omkring 1 extra fall per 2 000 användare. Bland kvinnor i åldern 50 till 54 år som inte tar HRT kommer cirka 2 av 2 000 kvinnor att få ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

Systemisk HRT är associerat med en 1,3 till 3 gånger högre risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. En sådan händelse är mer trolig under det första året med HRT än senare (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studierna presenteras nedan:

WHI-studierna – adderad risk för VTE under 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppern under 5 år	Relativ risk och 95 % CI	Extra fall per 1 000 HRT-användare under 5 år
Enbart oralt östrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*Studie på kvinnor utan livmoder.

Risk för ischemisk stroke

Systemisk HRT är associerat med en upp till 1,5 gånger högre relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke ökar inte under användningstiden.

Den relativa risken förändras inte beroende på ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom risken vid baslinjen är starkt åldersberoende ökar den totala risken för stroke med åldern hos kvinnor som använder HRT (se avsnitt 4.4).

WHI-studierna i kombination – adderad risk för ischemisk stroke* under 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppern under 5 år	Relativ risk och 95% CI	Extra fall per 1 000 HRT-användare under 5 år
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*Ingen åtskillnad gjordes 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 till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för

läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vagirux är avsedd för intravaginal användning och dosen estradiol är mycket låg. Överdoser är därför osannolik, men om det skulle inträffa är behandlingen symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: naturliga och halvsyntetiska estrogener, 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 upprätthåller primära och sekundära kvinnliga könskaraktäristika. 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.

Vaginalepitelets utmognad är beroende av östrogen. Östrogen ökar antalet ytliga och intermediära celler och minskar antalet basalceller i vaginalutstryk.

Östrogen upprätthåller vaginalt pH runt normalvärdet (4,5) vilket ökar den normala bakteriefloran.

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

En 12-månader lång dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie med parallella grupper har utförts för att utvärdera effekten och säkerheten med estradiol 10 mikrogram vaginaltablett för behandling av postmenopausala symtom på vaginal atrofi.

Efter 12 veckors behandling med estradiol 10 mikrogram vaginaltablett visade förändringarna från baslinjevärdena på en signifikant förbättring av tre primära effektmått jämfört med placebobehandling: vaginalt mognadsindex och mognadsvärde, normalisering av vaginalt pH samt lindring av de måttliga/svåra urogenitala symtom som kvinnorna upplevde som mest besvärande.

Endometriesäkerheten för estradiol 10 mikrogram vaginaltablett utvärderades i ovan nämnda studie och i ytterligare en öppen multicenterstudie. Totalt undergick 386 kvinnor endometriebiopsi i början och i slutet av 52 veckors-behandlingen. Incidensen hyperplasi och/eller karcinom var 0,52 % (95 % CI 0,06 %, 1,86 %), vilket visar att risken inte är förhöjd.

En 6 veckor lång placebokontrollerad prövning med estradiol 10 mikrogram vaginaltablett bekräftade en signifikanta förbättring av vaginalt mognadsvärde och normalisering av pH-värdet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Östrogen absorberas väl genom hud, slemhinnor och magtarmkanalen. Efter vaginal administrering absorberas estradiol utan första-passagemetabolism.

En 12-veckors singelcenter, randomiserad, öppen, parallellgruppsstudie med multipla doser har genomförts för att utvärdera graden av systemisk absorption av estradiol en 10 mikrogram vaginaltablett. Försökspersonerna randomiserades 1:1 till att få antingen 10 mikrogram eller 25 mikrogram estradiol i form av vaginaltablett. Plasmanivåerna av estradiol (E2), östron (E1) och östronsulfat (E1S) uppmättes. AUC₍₀₋₂₄₎ för E2-nivåerna i plasma ökade i det närmaste 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 baslinjevärdet på behandlingsdag 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 försökspersonerna under alla dagar som utvärderades. Data från dag 82 och dag 83 jämförda med baslinjevärdena visar att det inte finns någon kumulativ effekt vid underhållsbehandling två gånger i veckan.

Tabell 1. Farmakokinetiska parametrar baserade på koncentrationen av estradiol (E2) i plasma: estradiol 10 mikrogram vaginaltablett

	AUC ₍₀₋₂₄₎ pg·h/ml (geom. medelv.)	C _{ave (0-24)} pg/ml (geom. medelv.)
--	---	---

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

Nivåerna av östron och östronsulfat efter administrering av estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter i 12 veckor översteg inte baslinjevärdena, dvs. ingen ackumulering av östron eller östronsulfat observerades.

Resultaten bekräftades i ytterligare en 14 dagars farmakokinetisk studie av Vagirux.

Distribution

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

Metabolism

Exogena östrogener metaboliseras på samma sätt som endogena östrogener. Metabolisk omvandling äger huvudsakligen rum i levern. Estradiol omvandlas reversibelt till östron och båda kan omvandlas till estriol, som är huvudmetaboliten i urin. Hos postmenopausala kvinnor utgörs en betydande andel av de cirkulerande östrogenerna av sulfatkonjugat, särskilt östronsulfat, som fungerar som en cirkulerande reserv för bildandet av mer aktiva östrogener.

Eliminering

Estradiol, östron och estriol utsöndras i urinen som glukuronid- och sulfatkonjugat.

Särskilda patientgrupper

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

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 andra stycken 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

Förvara blisterförpackningar i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vagirux 10 mikrogram vaginaltabletter är förpackade i blisterförpackningar av PVC/PVDC/aluminium.

Blistren är förpackade i kartonger tillsammans med applikatorer i separata folieförpackningar

Förpackningsstorlekar:

18 eller 24 vaginaltabletter med en applikator i varje kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

17 β -estradiol kan förväntas innebära en risk för vattenmiljöer, speciellt för fiskbestånd. Se avsnitt 4.2 för anvisningar om rengöring och kassering av applikatorer.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest

Ungern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37077

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.11.2020.