

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vagifem 25 mikrogramov vaginalne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vaginalna tableta vsebuje 25 mikrogramov estradiola v obliki estradiol hemihidrata.

Ena vaginalna tableta vsebuje 17,9 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

vaginalna tableta

Bele, filmsko obložene bikonveksne tablete z vrezanim napisom NOVO 279. Premer 6 mm.

Vagifem je hidrofilna tableta s celulozno matrico, ki se po stiku z vlago hidrira in sprosti 17 β -estradiol.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Vagifem je indiciran za zdravljenje atrofičnega vaginitisa, ki je posledica pomanjkanja estrogena (glejte poglavje 5.1.).

Izkušnje z zdravljenjem žensk po 65. letu so omejene.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Vagifem se aplicira intravaginalno z uporabo aplikatorja.

Začetni odmerek: Ena vaginalna tableta na dan dva tedna.

Vzdrževalni odmerek: Ena vaginalna tableta dvakrat na teden.

Zdravljenje se lahko začne na kateri koli primeren dan.

Če bolnica pozabi odmerek, ga mora uporabiti takoj, ko se spomni. Dvojnega odmerka se ne sme uporabiti.

Za uvedbo in nadaljevanje zdravljenja pomenopavznih simptomov je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek najkrajši možni čas (glejte tudi poglavje 4.4).

Vagifem se lahko uporablja pri ženskah z intaktno maternico ali brez nje.

Absorpcija med zdravljenjem je lahko minimalna, zlasti v prvih 2 tednih. Ker pa koncentracija estradiola v plazmi po prvih 2 tednih ponavadi ne presega koncentracije po menopavzi, dodatek progestagena ni priporočljiv.

Pediatrična populacija: Zdravilo ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

1. Odprite pretisni omot na tistem koncu, kjer je bat.
2. Vstavite aplikator v nožnico tako globoko, da začutite odpor (8–10 cm).
3. S pritiskom na bat sprostite tableto.
4. Aplikator izvlecite in zavržite.

4.3 Kontraindikacije

- Rak dojke, sum nanj ali anamneza o njem,
- estrogensko odvisni maligni tumorji (npr. rak endometrija) ali sum nanje,
- nepojasnjena krvavitev iz spolovil,
- nezdravljena hiperplazija endometrija,
- predhodna idiopatska ali obstoječa venska tromboembolija (globoka venska tromboza, pljučna embolija),
- znana preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov,
- porfirija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za zdravljenje pomenopavznih simptomov je HNZ dovoljeno uvesti le v primeru simptomov, ki neugodno vplivajo na kakovost življenja. V vseh primerih je treba tveganja in koristi natančno oceniti vsaj enkrat na leto; HNZ se sme nadaljevati le, dokler koristi odtehtajo tveganja.

Zdravniški pregled in spremljanje

Pred začetkom ali ponovno uvedbo hormonskega zdravljenja je treba vzeti popolno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Klinični pregled (vključno z ginekološkim pregledom in pregledom dojk) se mora opirati na dobljene podatke ter na kontraindikacije in opozorila za uporabo. Med zdravljenjem so priporočljivi redni pregledi; njihovo pogostnost in naravo je treba prilagoditi posameznici. Ženskam je treba povedati, o kakšnih spremembah v dojkah morajo obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro. Preiskave, vključno z mamografijo, je treba opravljati v skladu z veljavnimi smernicami in jih prilagoditi kliničnim potrebam posameznice.

Stanja, ki zahtevajo nadzor

Bolnico je treba natančno nadzirati, če je katero od spodaj naštetih stanj prisotno, se je pojavilo v preteklosti oz. se je poslabšalo med nosečnostjo ali predhodnim hormonskim zdravljenjem. Upoštevati je treba, da se lahko med sistemskim zdravljenjem z estrogeni ponovijo ali poslabšajo naslednje bolezni, zlasti:

- leiomiomi (maternični miomi) ali endometrioza
- anamneza tromboemboličnih motenj ali dejavniki tveganja zanje (glejte spodaj)
- hipertenzija
- bolezni jeter (npr. adenom jeter)
- diabetes mellitus s prizadetostjo žil ali brez nje
- holelitiaza
- migrena ali (hud) glavobol
- sistemski lupus eritematosus

- anamneza hiperplazije endometrija (glejte spodaj)
- epilepsija
- astma
- otoskleroza

Zaradi lokalne uporabe in majhnega odmerka estradiola v tabletah Vagifem je ponovitev ali poslabšanje omenjenih bolezni manj verjetna kot med sistemskim zdravljenjem z estrogeni.

Razlogi za takojšnjo opustitev zdravljenja:

Zdravljenje je treba prekiniti, če se odkrije kontraindikacija ali se pojavi kaj od naslednjega

- zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter
- pomembno zvišanje krvnega tlaka
- novonastali glavobol migrenskega tipa
- nosečnost

Hiperplazija endometrija

Ženske z intaktno maternico in etiološko nepojasnjeno nenormalno krvavitvijo ter ženske z intaktno maternico, ki so bile predhodno zdravljene z neoponiranimi estrogeni, je treba posebno skrbno pregledati, da bi pred začetkom zdravljenja s tabletami Vagifem odkrili morebitno hiperstimulacijo ali malignom endometrija.

Tveganje za raka endometrija po zdravljenju z neoponiranimi peroralnimi estrogeni je odvisno od trajanja zdravljenja in odmerka estrogena. Odmerek estradiola v tabletah Vagifem je majhen in zdravljenje je lokalno. Pri nekaterih bolnicah lahko pride do majhne sistemske absorpcije. Toda Vagifem ni povezan z večjim tveganjem za hiperplazijo endometrija ali raka na maternici. Dodatek progestagena ni priporočljiv, saj med lokalnim estrogenskim zdravljenjem s tabletami Vagifem ni sistemskega učinka.

Splošno pravilo je, da se estrogenskega nadomestnega zdravljenja ne predpisuje za več kot eno leto, ne da bi opravili dodaten klinični pregled, vključno z ginekološkim.

Vagifem je nizkoodmerno zdravilo z estradiolom za lokalno uporabo, zato je pojav spodaj omenjenih stanj manj verjeten kot pri sistemskem zdravljenju z estrogeni.

Rak dojke

Sistemsko estrogensko ali estrogensko-progestagensko zdravljenje lahko poveča tveganje za raka dojke. Relativno tveganje za raka dojke je bilo ob uporabi konjugiranih konjskih estrogenov (KEE) ali estradiola večje, če je bil dodan progestagen (tako pri sekvenčnem kot pri kontinuiranem jemanju), in sicer ne glede na vrsto progestagena.

Venska trombembolija

Sistemsko HNZ je povezano z večjim relativnim tveganjem za vensko trombembolijo (VTE), tj. globoko vensko trombozo ali pljučno embolijo. Eno randomizirano kontrolirano preskušanje in epidemiološke študije so pri uporabnicah ugotovile dva- do trikrat večje tveganje kot pri neuporabnicah. Ocenjeno število primerov VTE, ki se v 5-letnem obdobju pojavijo pri neuporabnicah, je okrog 3 na 1.000 žensk v starostni skupini od 50 do 59 let in 8 na 1.000 žensk v starostni skupini od 60 do 69 let. Ocenjeno število dodatnih primerov VTE pri zdravih ženskah, ki HNZ uporabljajo 5 let, je v 5-letnem obdobju med 2 in 6 (najboljši približek = 4) na 1.000 žensk v starostni skupini od 50 do 59 let in med 5 in 15 (najboljši približek = 9) na 1.000 žensk v starostni skupini od 60 do 69 let. Takšni incidenti so verjetnejši v prvem letu HNZ kot pozneje.

Med splošno priznanimi dejavniki tveganja za VTE so osebna ali družinska anamneza, debelost ($ITM > 30 \text{ kg/m}^2$) in sistemski lupus eritematosus. O morebitni vlogi varikoznih ven pri VTE ni soglasja.

Bolnice z anamnezo VTE ali znanimi trombofilnimi stanji imajo večje tveganje za VTE. HNZ lahko prispeva k temu tveganju. Za izključitev trombofilnega nagnjenja je treba preveriti osebno ali potrjeno družinsko anamnezo trombembolij ali ponavljajočih se spontanah splavov. Pri takšnih bolnicah je HNZ kontraindicirano, dokler trombofilni dejavniki niso temeljito ocenjeni ali ni začeto antikoagulantno zdravljenje. Pri ženskah, ki že prejemajo antikoagulantno zdravljenje, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja HNZ.

Tveganje za VTE je lahko prehodno povečano zaradi dolgotrajne imobilizacije, hujše poškodbe ali večje operacije. Tako kot pri vseh pooperacijskih bolnikih je treba posebno pozornost nameniti profilaktičnim ukrepom za preprečitev VTE po operacijah. Če je verjetno, da bo elektivni operaciji (zlasti trebušni operaciji ali ortopedski operaciji spodnjih udov) sledila dolgotrajna imobilizacija, je treba razmisliti o prehodni prekinitvi HNZ od 4 do 6 tednov prej, če je mogoče. Zdravljenja se ne sme znova začeti, dokler ni ženska povsem mobilizirana.

Če se VTE pojavi po uvedbi zdravljenja, je treba prekiniti jemanje zdravila. Bolnicam je treba naročiti, da se morajo takoj posvetovati z zdravnikom, če opazijo možne simptome trombembolije (npr. bolečo oteklost noge, nenadno bolečino v prsih, dispnejo).

Možganska kap

WHI, veliko randomizirano klinično preskušanje, je pri zdravih ženskah kot stransko ugotovitev našla večje tveganje za ishemično možgansko kap med zdravljenjem s stalno kombinacijo konjugiranih estrogenov in medroksiprogesteronacetata (MPA). Ocenjeno število primerov možganskih kap, ki se v 5-letnem obdobju pojavijo pri neuporabnicah HNZ, je okrog 3 na 1.000 žensk v starostni skupini od 50 do 59 let in 11 na 1.000 žensk v starostni skupini od 60 do 69 let. Pri ženskah, ki uporabljajo konjugirane estrogene in MPA 5 let, je ocenjeno število dodatnih primerov v starostni skupini od 50 do 59 let med 0 in 3 (najboljši približek = 1) na 1.000 uporabnic in v starostni skupini od 60 do 69 let med 1 in 9 (najboljši približek = 4) na 1.000 uporabnic. Ni znano, ali večje tveganje spremlja tudi druga zdravila za HNZ.

Rak jajčnika

V nekaterih epidemioloških študijah je bilo dolgotrajno jemanje (vsaj 5 do 10-letna uporaba) zdravil za HNZ, ki vsebujejo samo estrogen, pri histerektomiranih ženskah povezana s povečanjem tveganja za raka jajčnika. Ni verjetno, da bi dolgotrajno jemanje kombiniranega HNZ povečalo tveganje za raka jajčnika.

Druga stanja

Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine, zato je treba bolnice z motenim delovanjem srca ali ledvic v prvih tednih zdravljenja skrbno spremljati. Bolnice s končno odpovedjo ledvic je treba natančno spremljati, ker je treba pričakovati povečano koncentracijo učinkovin tablet Vagifem v obtoku.

O izboljšanju kognitivne funkcije ni dokončnih dokazov. Nekateri izsledki preskušanja WHI kažejo, da je tveganje za možno demenco večje pri ženskah, ki začnejo stalno kombinacijo KEE in MPA uporabljati po 65. letu starosti. Ni znano, ali to velja tudi za mlajše ženske po menopavzi oz. za druga zdravila za HNZ.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med lokalno uporabo nizkih odmerkov estradiola v tabletah Vagifem ni pričakovati klinično pomembnih interakcij.

4.6 Nosečnost in dojenje

Vagifem ni indiciran med nosečnostjo. Če ženska med uporabo tablet Vagifem zanosi, je treba zdravljenje takoj prekiniti. Izsledki večine doslej opravljenih epidemioloških študij, relevantnih glede naključne izpostavljenosti ploda estrogenu, ne kažejo teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

Vagifem ni indiciran med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni znano, da bi zdravilo Vagifem vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih je bilo s tabletami Vagifem zdravljenih več kot 640 bolnic, vključno z več kot 200 bolnicami, zdravljenih od 28 do 64 tednov. Dobro znani z estrogeni povezani neželeni učinki, ki so se v zdravljeni skupini pojavili pogosteje kot v skupini s placebo, so navedeni kot "pogosti (> 1/100 do < 1/10)". Najpogosteje opisani neželeni reakciji na zdravilo sta izcedek iz nožnice in nelagodje v nožnici. Z estrogeni povezani neželeni učinki, npr. bolečine v dojkah, periferni edemi in pomenopavzne krvavitve, so najverjetnejši na začetku zdravljenja s tabletami Vagifem.

organski sistem	pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000
infekcijske in parazitske bolezni	genitalna kandidoza ali vaginitis, glejte tudi poglavje »Motnje reprodukcije in dojk«		
bolezni živčevja	glavobol		
bolezni prebavil	navzeja, bolečine v trebuhu, napetost v trebuhu ali nelagodje v trebuhu, dispepsija, bruhanje, flatulenca		
motnje reprodukcije in dojk	krvavitev iz nožnice, izcedek iz nožnice ali nelagodje v nožnici edem dojk, zvečanje dojk, bolečine v dojkah ali občutljivost dojk		

organski sistem	pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edemi		

Izkušnje po začetku trženja

Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov zdravila so bili za bolnice, zdravljeni z zdravilom Vagifem 25 mikrogramov, spontano prijavljeni še spodaj opisani; obravnavajo se kot morda povezani z zdravljenjem. Delež spontanij prijav v zvezi s tabletami Vagifem je približno 1 primer na 10.000 bolnic-let. Neželeni učinki, ki v kliničnih preskušanjih niso bili zabeleženi pogosteje, bili pa so spontano prijavljeni in na splošno velja, da so lahko povezani z uporabo tablet Vagifem, so tako navedeni kot "zelo redki (< 1/10.000, neznan (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)". Izkušnje po začetku trženja so podvržene pomanjkljivemu prijavljanju, zlasti kar zadeva trivialne in dobro znane neželene reakcije na zdravilo. Navedene pogostnosti je treba razlagati v tej luči:

- benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi): rak dojke, rak endometrija,
- bolezni imunskega sistema: splošne preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktična reakcija/šok),
- presnovne in prehranske motnje: zastajanje tekočine,
- psihiatrične motnje: nespečnost, depresija
- bolezni živčevja: poslabšanje migrene,
- žilne bolezni: globoka venska tromboza,
- bolezni prebavil: diareja,
- bolezni kože in podkožja: urtikarija, eritematozni izpuščaj, izpuščaj (ni dodatno opredeljen) pruritični izpuščaj, genitalni pruritus,
- bolezni reproduktivnega sistema in dojk: hiperplazija endometrija, draženje nožnice, bolečine v nožnici, vaginizem, nožnična razjeda,
- splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: neučinkovitost zdravila,
- preiskave: zvečanje telesne mase, zvišanje ravni estrogena v krvi.

V povezavi z drugimi estrogenskimi zdraviljenji so bile opisane naslednje neželene reakcije:

- miokardni infarkt, kongestivna bolezen srca,
- možganska kap,
- bolezen žolčnika,
- bolezni kože in podkožja: kloazma, multiformni eritem, nodozni eritem, žilna purpura, pruritus,
- nožnična kandidoza
- tveganje za pojav raka endometrija (glejte poglavje 4.4), hiperplazijo endometrija ali za povečanje velikosti materničnih miomov*,
- nespečnost,
- epilepsija,
- motnja libida NDO (ne dodatno opredeljena)
- poslabšanje astme,
- možna demenca (glejte poglavje 4.4).

* pri nehisterektomiranih ženskah

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravilo Vagifem je namenjeno za intravaginalno uporabo, odmerek estradiola pa je zelo majhen. Preveliko odmerjanje zato ni verjetno, če pa se zgodi, je zdravljenje simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: naravni in plosintetični estrogeni, enokomponentna zdravila (za vaginalno uporabo), oznaka ATC: G03C A03.

Učinkovina, sintetični 17 β -estradiol, je kemično in biološko identična endogenemu človeškemu estradiolu.

Endogeni 17 β -estradiol povzroči in ohranja primarne in sekundarne ženske spolne znake. Biološko delovanje 17 β -estradiola poteka prek številnih specifičnih estrogenskih receptorjev. Kompleks steroida in receptorja se veže na celično DNA in sproži sintezo specifičnih beljakovin.

Od estrogena je odvisno dozorevanje nožničnega epitelijskega tkiva. Estrogen povečuje število povrhnjih in intermediarnih celic v primerjavi z bazalnimi celicami.

Estrogen ohranja pH v nožnici okoli 4,5, kar podpira normalno bakterijsko floro, t.j. prevladovanje *Lactobacillus Döderlein*.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Estrogenska zdravila se dobro absorbirajo skozi kožo, sluznice in prebavila. Apliciranje estrogenov v nožnico obide presnovo prvega prehoda.

Za oceno farmakokinetike zdravila Vagifem je bila opravljena monocentrična, randomizirana, dvojno slepa navzkrižna študija z dvema obdobjema. Po enem samem odmerku zdravila Vagifem je bila največja koncentracija približno 175 pmol/l (48 pg/ml). Po 14 dneh zdravljenja so ugotovili le marginalno absorpcijo 17 β -estradiola s povprečno koncentracijo v pomenopavznem območju.

Druga študija je bila opravljena pri mlajših bolnicah (povprečna starost 52 let). Povprečna C_{max} estradiola v 12-tedenskem obdobju vaginalne aplikacije tablet Vagifem je bila 50 pg/ml, AUC_{0-24} pa ni pokazala pomembnega kopičenja estradiola (glejte tabelo 1, spodaj). Povprečna koncentracija 17 β -estradiola je bila v vseh časovnih točkah v pomenopavznem območju.

Tabela 1

Povprečni (\pm standardni odklon) farmakokinetični parametri estradiola

	čas		
	teden 0	teden 2	teden 12
FK parameter			
AUC (pg.ur/ml)	538 (\pm 265)	567 (\pm 246)	563 (\pm 341)
C_{max} (pg/ml)	51 (\pm 34)	47 (\pm 21)	49 (\pm 27)

Koncentracije estrona, zabeležene med 12 tedni uporabe zdravila Vagifem, ne kažejo nobenega kopičenja estrona in opažene vrednosti so v pomenopavznem območju.

Izločanje

Estrogenski presnovki se v glavnem izločijo v urinu kot glukoronidi in sulfati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

17 β -estradiol je pri človeku dobro znana snov, opisana v farmakotoksikološki literaturi, zato dodatnih študij ni bilo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

hipromeloza
laktoza monohidrat
koruzni škrob
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Vsaka tableta je nameščena v aplikatorju za enkratno uporabo iz polietilena/polipropilena. Aplikatorji so pakirani v pretisnih oмотih iz PVC/aluminijske folije.

Pakiranje s 15 aplikatorji vsebuje 3 pretisne ploščice po 5 aplikatorjev z vstavljenimi tabletami.

6.6 Navodilo za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-317/13

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

31.1.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7.10.2011