

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Vagifem 10 míkrogrömm skeiðartafla.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver skeiðartafla inniheldur: estradíólhemíhýdrat, samsvarar 10 míkrogrömmum af estradíóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Skeiðartafla.

Hvít, filmuhúðuð, tvíkúpt tafla með NOVO 278 greypu í aðra hliðina. Þvermál er 6 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar við slímhúðarrýmun í leggöngum vegna skorts á estrógeni hjá konum eftir tíðarhvörf (sjá kafla 5.1).

Reynsla af meðferð kvenna eldri en 65 ára er takmörkuð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Vagifem er sett hátt í leggöng sem staðbundin estrógen meðferð með því að nota stjöku.

Upphafsskammtur: Ein skeiðartafla á sólarhring í tvær vikur.

Viðhaldsskammtur: Ein skeiðartafla tvisvar sinnum í viku.

Meðferð má hefja hvenær sem hentar.

Ef skammtur gleymist á að nota hann strax og munað er eftir því. Forðast skal að tvöfalda skammt.

Við upphaf og viðhald meðferðar við einkennum eftir tíðahvörf skal nota minnsta skammt sem verkar og í sem skemmstan tíma (sjá einnig kafla 4.4).

Ekki er ráðlagt að bæta prógestageni við lyf með estrógeni til notkunar í leggöngum þar sem altæk útsetning fyrir estrógeninu er **innan** eðlilegra marka eftir tíðahvörf, t.d. Vagifem (en sjá kafla 4.4, „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“, „Ofvöxtur legslímu og krabbamein“).

Bæði konur með og án legs geta notað Vagifem.

Veita skal meðferð við sýkingum í leggöngum áður en meðferð með Vagifem hefst.

Lyfjagjöf:

1. Opnið þynnuna þeim megin sem stimpill stjókkunnar er.
2. Setjið stjókkuna upp í leggöngin þar til fyrirstaða finnst (8-10 cm).
3. Losið töfluna úr með því að ýta á stimpil stjókkunnar.
4. Dragið stjókkuna út og fargið.

4.3 Frábendingar

- Þekkt brjóstakrabbamein, saga eða grunur um brjóstakrabbamein
- Þekkt, saga eða grunur um estrógenháð illkynja æxli (t.d. legslímukrabbamein)
- Blæðingar frá kynfærum af óþekktum orsökum
- Ómeðhöndlaður ofvöxtur legslímu
- Bláæðasegarek eða saga um slíkt (segarek í djúpbláæðum, lungnablóðrek)
- Þekktar raskanir sem valda tilhneigingu til segamyndunar (t.d. skortur á C-próteini, S-próteini eða andtrombíni, sjá kafla 4.4)
- Virkur eða nýlegur segarekssjúkdómur í slagæðum (t.d. hjartaöng, hjartadrep)
- Bráður lifrarsjúkdómur eða saga um lifrarsjúkdóm ef niðurstöður lifrarprófa hafa ekki orðið eðlilegar að nýju
- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Porfýría.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Við meðferð vegna óþæginda eftir tíðahvörf skal aðeins byrja að nota kvenhormónauppbót við einkennum sem hafa óæskileg áhrif á lífsgæði. Í öllum tilvikum skal að minnsta kosti einu sinni á ári meta nákvæmlega áhættu og ávinning af kvenhormónauppbót og halda meðferðinni eingöngu áfram í þann tíma sem ávinningur vegur þyngra en áhættan.

Læknisskoðun/eftirfylgni:

Áður en kvenhormónauppbót hefst eða er hafin á ný, skal lagt heildarmat á heilsufarssögu konunnar og fjölskyldusögu. Líkamlegt ástand (þar með talið grindarhol og brjóst) skal skoðað með tilliti til þessa mats, frábendinga og varnaðarorða við notkun lyfsins. Meðan á meðferð stendur er mælt með reglulegu eftirliti og skal tíðni og eðli eftirlitsins ákvarðað fyrir hverja konu fyrir sig. Fræða á konur um hvaða breytingar á brjóstum þær eigi að skýra læknum eða hjúkrunarfræðingi frá (sjá „Brjóstakrabbamein“ hér á eftir). Rannsóknir, þ.m.t. viðeigandi myndgreiningarúræði, t.d. brjóstamyndataka, skulu gerðar í samræmi við viðteknar skimunaraðferðir og í samræmi við klínískar þarfir hvers einstaklings.

Lyfjahvörf Vagifem sýna að altækt frásog estradíóls er mjög lítið meðan á meðferð stendur (sjá kafla 5.2), hins vegar þar sem um er að ræða kvenhormónauppbót þarf að hafa eftirfarandi í huga, sérstaklega við langvarandi eða endurtekna notkun lyfsins.

Aðstæður sem þarfnast sérstaks eftirlits

Ef eitthvað af eftirtöldu er fyrir hendi, hefur verið til staðar áður og/eða hefur versnað á meðgöngu eða við fyrri hormónameðferð, skal hafa náið eftirlit með sjúklingi. Hafa skal hugfast að þetta ástand getur komið fram að nýju eða versnað meðan á meðferð með estrógeni stendur, einkum:

- Sléttvöðvaæxli (sléttvöðvahnútar í legi) eða legslímuvilla
- Áhættuþættir segarekssjúkdóma (sjá hér á eftir)
- Áhættuþættir estrógenháðra æxla, t.d. 1. stigs arfgengi krabbameins í brjóstum
- Háþrýstingur
- Lifrarsjúkdómar (t.d. kirtilæxli í lifur)
- Sykursýki með eða án fylgikvilla í æðum
- Gallsteinar

- Mígreni eða (svæsin) höfuðverkur
- Rauðir úlfar
- Saga um ofvöxt legslímu (sjá hér á eftir)
- Flogaveiki
- Astmi
- Snigilgluggahersli (otosclerosis)

Lyfjahvörf Vagifem sýna að frásog estradíóls er mjög lítið meðan á meðferð stendur (sjá kafla 5.2). Þess vegna er endurkoma eða versnun ofangreindra sjúkdóma ólíklegri en við estrógenmeðferð til inntöku (systemic oestrogen treatment).

Ástæður fyrir því að meðferð skal tafarlaust hætt

Hætta skal meðferð ef upp koma frábendingar og ef eftirfarandi aðstæður eru fyrir hendi:

- Gula eða versnandi lifrarstarfsemi
- Marktæk hækkun á blóðþrýstingi
- Nýtt höfuðverkjarkast sem líkist mígreni
- Þungun

Ofvöxtur legslímu og krabbamein

Konur með leg og óeðlilegar blæðingar án þekktra orsaka eða konur með leg, sem hafa áður verið meðhöndlaðar með estrógeni einu sér, skal skoða mjög ítarlega áður en meðferð með Vagifem er hafin til að útiloka hugsanlegan ofvöxt eða illkynja sjúkdóm í legslímu.

Hjá konum með leg er aukin hætt á ofvexti legslímu og krabbameini þegar altæk estrógen eru gefin ein sér í langan tíma. Ekki er ráðlagt að bæta prógestageni við lyf með estrógeni til notkunar í leggöngum þar sem altæk útsetning fyrir estrógeninu er innan eðlilegra marka eftir tíðahvörf, t.d. Vagifem.

Meðan á meðferð með Vagifem stendur getur orðið lítils háttar frásog út í blóðrásina hjá sumum sjúklingum, einkum á fyrstu tveimur vikum meðferðar, þegar notaður er skammtur einu sinni á sólarhring. Þó var meðalþéttni E2 í plasma ($C_{ave(0-24)}$), alla daga sem þéttni var mæld, innan eðlilegra marka, fyrir konur eftir tíðahvörf, hjá öllum þátttakendum (sjá kafla 5.2).

Áhrif á legslímu við langvarandi (lengur en eitt ár) eða endurtekna notkun staðbundinna estrógena í leggöngum er óþekkt. Því skal endurmeta meðferð að minnsta kosti árlega ef hún er endurtekin, sérstaklega með tilliti til einkenna ofvaxtar legslímu eða krabbameins.

Almennt skal ekki ávísá kvenhormónauppbót með estrógeni lengur en eitt ár án þess að framkvæmd sé önnur læknisskoðun, þar á meðal kvensjúkdómaskoðun. Ef vart verður blæðinga eða blettablæðinga einhvern tímann á meðferðartímanum skal kanna hver ástæðan er, sem gæti falið í sér töku vefjasýnis úr legslímu, til að útiloka illkynja vöxt í legslímu. Ráðleggja skal konum að hafa samband við lækinn ef vart verður blæðinga eða blettablæðinga meðan á meðferð með Vagifem stendur.

Estrógenörvun, án mótvægisáðgerða, getur leitt til forstigsbreytinga eða illkynja breytinga í legslímuleifum eftir legslímuvillu. Því skal gæta varúðar þegar konur sem hafa undirgengist legnám vegna legslímuvillu nota lyfið, einkum ef vitað er að þær bera í sér leifar legslímuvillu.

*Eftirfarandi upplýsingar um áhættu hafa verið tengdar við **altæka** kvenhormónauppbót og eiga í minna mæli við um lyf með estrógeni til notkunar í leggöngum þar sem altæk útsetning fyrir estrógeninu er **innan** eðlilegra marka eftir tíðahvörf. Þó skal hafa þær í huga við langvarandi eða endurtekna notkun lyfsins.*

Brjóstakrabbamein

Faraldsfræðileg rannsóknargögn úr stórrí safngreiningu benda ekki til aukinnar hættu á brjóstakrabbameini hjá konum, án sögu um brjóstakrabbamein, sem nota lágskammta estrógenlyf í leggöng. Það er ekki þekkt hvort lágskammta estrógenlyf í leggöng örvi endurkomu brjóstakrabbameins.

Krabbamein í eggjastokkum

Krabbamein í eggjastokkum er mun sjaldgæfara en brjóstakrabbamein.

Faraldsfræðileg gögn úr yfirgrípsmikilli safngreiningu benda til örlítið aukinnar hættu hjá konum, sem fá **altæka** kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu, sem kemur fram innan 5 ára notkunar og minnkar með tímanum eftir að notkun er hætt.

Bláæðasegarek

Altæk kvenhormónauppbót tengist 1,3- til 3-faldri hættu á bláæðasegareki (VTE), þ.e. segamyndun í djúpbláæðum eða lungnasegareki. Meiri líkur eru á slíku á fyrsta ári kvenhormónauppbótar en síðar (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með þekktu röskun á blóðstorknun, sem veldur tilhneigingu til segamyndunar, eru í aukinni hættu á að fá bláæðasegarek og kvenhormónauppbót getur aukið hættuna enn frekar. Því mega þessir sjúklingar ekki fá kvenhormónauppbót (sjá kafla 4.3).

Almennt viðurkenndir áhættuþættir bláæðasegareks eru notkun estrógens, hár aldur, stór skurðaðgerð, langvarandi takmörkun á hreyfingu, offita (líkamsþyngdarstuðull > 30 kg/m²), meðganga/tímabilið eftir fæðingu, rauðir úlfar (systemic lupus erythematosus (SLE)) og krabbamein. Ekki er samdóma álit um hvaða þýðingu æðahnútar geti hugsanlega haft á bláæðasegarek.

Eins og ber að gera hjá öllum sjúklingum skal hafa í huga varúðarráðstafanir fyrir skurðaðgerðir til að koma í veg fyrir bláæðasegarek eftir aðgerðina. Ef um skipulagða skurðaðgerð er að ræða með langvarandi hreyfingarleysi í kjölfarið er mælt með að hætta kvenhormónauppbót tímabundið, 4 til 6 vikum fyrir aðgerð. Ekki á að hefja hormónameðferð aftur fyrr en konan hefur aftur fulla fótavist.

Hjá konum sem ekki hafa sögu um bláæðasegarek en nákominn ættingi hefur fengið segarek á unga aldri, má bjóða skimun eftir ítarlega ráðgjöf um takmarkanir hennar (með skimun er einungis er hægt að greina hluta sjúkdóma sem geta valdið segareki).

Ef saman fer greining röskunar sem veldur tilhneigingu til segamyndunar og blóðsegarekstilvik hjá fjölskyldumeðlimum eða ef röskunin er alvarleg (t.d. skortur á andtrombín, S-próteini eða C-próteini eða fleiri en ein röskun er til staðar) má ekki veita kvenhormónauppbót.

Hjá konum sem nú þegar eru á langvarandi segaleysandi meðferð þarf að meta vandlega ávinning og áhættu af kvenhormónauppbót.

Komi í ljós bláæðasegarek eftir að meðferð hefst skal hætta að nota lyfið. Sjúklingum skal ráðlagt að hafa þegar í stað samband við lækni ef þeir finna fyrir hugsanlegum einkennum um segarek (t.d. sársaukafullri bólgu í fótlegg, skyndilegum verk fyrir brjósti, andnauð).

Kransæðasjúkdómar

Í gögnum úr slembuðum samanburðarrannsóknum hefur ekki fundist aukin hættu á kransæðasjúkdómi hjá konum sem höfðu farið í legnám og voru á **altækri** meðferð með estrógeni eingöngu.

Blóðþurrðarslag (ichaemic stroke)

Altæk meðferð með estrógeni eingöngu tengist allt að 1,5-faldri aukinni hættu blóðþurrðarslagi. Hlutfallsleg áhætta breytist ekki með hækkandi aldri eða tíma frá tíðahvörfum. Hins vegar, þar sem grunnhætta á heilaslaga er mjög háð aldri, eykst heildaráhætta á heilaslaga hjá konum sem fá kvenhormónauppbót með hækkandi aldri (sjá kafla 4.8).

Aðrir sjúkdómar

Estrógen getur valdið vökvasöfnun og því á að fylgjast náið með sjúklingum með skerta hjarta- eða nýrnastarfsemi.

Meðan á meðferð með estrógenum eða kvenhormónauppbót stendur á að fylgjast náið með konum, sem eru fyrir með hækkaða þríglýseríða, þar sem í tengslum við estrógenmeðferð við þessar aðstæður hefur verið skýrt frá mjög sjaldgæfum tilvikum um mikla hækkun þríglýseríða í plasma, sem leitt hefur til brisbólgu.

Utanaðkomandi estrógen geta valdið því að arfgengur og áunninn ofnæmisbjúgur kemur fram eða versnar.

Estrógen auka TBG (thyroid binding globulin), sem leiðir til aukinnar blóðþéttni skjaldkirtilhormóns, (sem mælt er með próteinbundnu jodíði (PBI)), aukinna T4 gilda (mæld með súlu eða með geislaónæmismælingu) eða T3 gilda (mæld með geislaónæmismælingu). T3 resín upptaka er skert og er afleiðing af hækkun á TBG. Þéttni óbundins T4 og óbundins T3 er óbreytt. Önnur bindiprótein í sermi geta hækkad, t.d. CBG (corticoid binding globulin), sem veldur aukinni blóðþéttni barkstera, og SHBG (sex-hormone-binding-globulin), sem veldur aukinni blóðþéttni kynhormóna. Þéttni óbundinna og líffræðilega virkra hormóna er óbreytt. Önnur plasmaprótein geta aukist (angiotensinogen/renín hvarfefni, alfa-I-andtrýpsín, cerúlóplasmín).

Þar sem altækt frásog estradíóls eftir staðbundna notkun í leggöngum (sjá kafla 5.2 Lyfjahvörf) er lítið er líklegt að það hafi minni áhrif á bindiprótein í plasma en hormón til inntöku.

Kvenhormónauppbót bætir ekki vitræna starfsemi. Í WHI rannsókninni komu fram vísbendingar um aukna hættu á hugsanlegum vitglöpum hjá konum, sem hefja samfellda, samsetta kvenhormónauppbót eða kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu, eftir 65 ára aldur.

Stjökur til notkunar í leggöngum geta valdið staðbundnum minni háttar áverkum, einkum hjá konum með alvarlega rýrnun á slímhúð í leggöngum.

Gögn varðandi áhættu tengda kvenhormónauppbót sem meðferð við ótímabærum tíðahvörfum eru takmörkuð. Vegna lítillar algildrar áhættu hjá yngri konum getur verið að jafnvægi ávinnings og áhættu sé betra hjá þessum konum en hjá eldri konum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vegna notkunar lyfsins í leggöngum og lítillar altækrar útsetningar er ólíklegt að klínískt mikilvægar milliverkanir við önnur lyf komi fram við notkun Vagifem. Hins vegar skal íhuga milliverkanir við aðrar staðbundnar meðferðir í leggöngum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki má nota Vagifem á meðgöngu. Verði kona þunguð meðan á meðferð með Vagifem stendur, á að hætta meðferðinni þegar í stað. Fram til þessa hafa upplýsingar úr flestum faraldsfræðilegum rannsóknum á áhrifum ótilætlaðar útsetningar fósturs fyrir estrógeni hvorki bent til vansköpunar né eiturverkana á fóstur.

Brjóstgjöf

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Vagifem.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vagifem hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum:

Fleiri en 673 sjúklingar hafa verið meðhöndlaðir með Vagifem 10 míkrogrömmum í klínískum rannsóknum, þar á meðal fleiri en 497 sjúklingar sem voru meðhöndlaðar í allt að 52 vikur.

Greint hefur verið frá aukaverkunum sem tengjast estrógeni, s.s. verk fyrir brjósti, bjúgi í útlimum og blæðingum eftir tíðahvörf með Vagifem 10 míkrogrömmum, af mjög lágrí tíðni, svipað og sést með lyfleysu. Ef aukaverkanir koma fyrir er líklegast að vart verði við þær í upphafi meðferðar. Aukaverkanirnar sem greint var frá oftast við notkun Vagifem 10 míkrogramma samanborið við lyfleysu og gætu verið meðferðartengdar eru skráðar hér fyrir neðan.

Flokkun eftir líffærum	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100	Mjög sjaldgæfar ≥1/10.000 til <1/1.000
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sveppasýking á ytri kynfærum og í leggöngum	
Taugakerfi	Höfuðverkur		
Meltingarfæri	Kviðverkir	Ógleði	
Æxlunarfæri og brjóst	Blæðingar frá leggöngum, útfærð úr leggöngum eða óþægindi í leggöngum		
Húð og undirhúð		Útbrot	
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdaraukning	
Æðar		Hitakóf Háþrýstingur	

Reynsla eftir markaðssetningu

Auk ofangreindra aukaverkana hefur verið tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Vagifem 25 míkrogrömmum og talið er að þær gætu tengst meðferðinni. Tíðni þessara aukaverkanatilkynninga er að þær komi örsjaldan fyrir (< 1/10.000 sjúklingaár):

- Æxli, góðkynja og illkynja (þar með talin blöðrur og separ): brjóstakrabbamein, legslímukrabbamein
- Ónæmissjúkdómar: almenn ofnæmisviðbrögð (t.d. bráðaofnæmisviðbrögð/lost)
- Efnaskipti og næring: vökvæðing
- Geðræn vandamál: svefnleysi
- Taugakerfi: versnun mífrenis
- Æðar: segarek í djúpbláæðum
- Meltingarfæri: niðurgangur
- Húð og undirhúð: ofsakláði, roðapöt, útbrot með kláða, kláði í kynfærum
- Æxlunarfæri og brjóst: ofvöxtur legslímu, erting, verkur, krampi eða sáramyndun í leggöngum

- Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað: lyfið verkar ekki
- Rannsóknarniðurstöður: þyngdaraukning, estrógenhækkun í blóði.

Greint hefur verið frá annars konar aukaverkunum í tengslum við **altæka** estrógen/prógestagen-meðferð. Vegna þess að áhættumat er byggt á útsetningu eftir inntöku er ekki vitað hvernig það á við staðbundnar meðferðir:

- Gallblöðrusjúkdómur
- Húð og undirhúð: þungunarfrenkur, regnbogaroðasótt, þrymlaroði, æðapurpuri
- Hugsanleg vitglöp hjá eldri en 65 ára (sjá kafla 4.4).

Áhrif heils lyfjaflokks (class effects) tengd altækri kvenhormónauppbót

Eftirfarandi upplýsingar um áhættu hafa verið tengdar við altæka kvenhormónauppbót og eiga í minna mæli við um lyf með estrógeni ætluð til notkunar í leggöngum þar sem altæk útsetning fyrir estrógeninu er innan eðlilegra marka eftir tíðahvörf.

Hætta á krabbameini í eggjastokkum

Altæk kvenhormónauppbót hefur verið tengd örlítið aukinni hættu á að greinast með krabbamein í eggjastokkum (sjá kafla 4.4).

Í safngreiningu úr 52 faraldsfræðilegum rannsóknum kom fram aukin hættu á krabbameini í eggjastokkum hjá konum sem fá altæka kvenhormónauppbót í samanburði við konur sem aldrei höfðu fengið slíka meðferð (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem hafa fengið kvenhormónauppbót í 5 ár, þýðir það að um það bil 1 viðbótartilfelli greinist fyrir hverja 2.000 notendur. Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem ekki fá kvenhormónauppbót, munu u.þ.b. 2 konur af hverjum 2.000 greinast með krabbamein í eggjastokkum á 5 ára tímabili.

Hætta á bláæðasegareki

Altæk kvenhormónauppbót tengist 1,3- til 3-faldri aukningu á hlutfallslegri áhættu fyrir bláæðasegareki, þ.e. segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki. Meiri líkur eru á slíku tilviki á fyrsta ári kvenhormónauppbótar (sjá kafla 4.4). Niðurstöður WHI rannsókna eru sýndar hér fyrir neðan:

WHI rannsóknir – Viðbótaráhætta á bláæðasegareki yfir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Tilfelli á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum, sem notuðu kvenhormónauppbót (95% CI)
Eingöngu estrógen til inntöku*			
50 - 59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3--0)

* Rannsókn á konum án legs.

Hætta á heillaslagi

Altæk kvenhormónauppbót tengist allt að 1,5-faldri hlutfallslega aukinni hættu á heillaslagi. Hætta á heilablæðingu eykst ekki við notkun á kvenhormónauppbót.

Þessi hlutfallslega áhætta er ekki háð aldri eða meðferðarlengd, en þar sem grunnáhættan er mjög háð aldri eykst heildaráhætta heilaslags hjá konum sem fá kvenhormónauppbót með hækkandi aldri (sjá kafla 4.4).

WHI rannsóknir sameinaðar – Viðbótaráhætta á heilaslagi* yfir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Tilfelli á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Áhættuhlutfall og 95% CI	Viðbótartilfelli á 5 ára tímabili, hjá hverjum 1.000 konum, sem notuðu kvenhormónauppbót (95% CI)
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

* Ekki var gerður greinarmunur á milli heilaslags vegna blóðþurrðar og vegna blæðingar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Vagifem er ætlað til notkunar í leggöngum og er skammtur estradíóls mjög lítill. Því er ofskömmtnun ólíkleg, en ef ofskömmtnun á sér stað skal veita stuðningsmeðferð og meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Náttúruleg og hálf-samtengd (hálf-sýntetísk) östrógen, óblönduð lyf - Estradiolum, ATC flokkur: G03CA03

Virka efnið, samtengt 17β-estradíól, er efnafræðilega og líffræðilega eins og það 17β-estradíól sem myndast í mönnum.

17β-estradíól sem myndast í mönnum hvetur myndun og viðheldur fyrsta og annars stigs kyneinkennum kvenna. Líffræðileg verkun 17β-estradíóls fæst við tengingu við fjölda sérhæfðra estrógenviðtaka. Hormónaviðtakasamstæðan er bundin við DNA frumnanna og hvetur nýmyndun sérhæfðra próteina.

Þroskun þekjuvefs í leggöngum er háð estrógeni. Estrógen eykur fjölda yfirborðs- og millifrumna og dregur úr fjölda grunnfrumna í stroki frá leghálsi.

Estrógen heldur pH-gildi í leggöngum innan eðlilegra marka (4,5), en það styrkir eðlilega bakteríuflóru.

Meðferð við einkennum skorts á estrógeni í leggöngum: estrógen sem notað er í leggöngum dregur úr einkennum slímhúðarrýrnunar í leggöngum vegna skorts á estrógeni hjá konum eftir tíðahvörf.

Framkvæmd var 12 mánaða tvíblind, slembiröðuð, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá samhlíðahópnum til að meta öryggi og verkun Vagifem 10 míkrógramma til meðferðar við einkennum vegna rýrnunar leggangaslímhúðar eftir tíðarhvörf.

Eftir 12 vikna meðferð með Vagifem 10 míkrogrömmum sýndu breytingar frá upphafsgildum í samanburði við meðferð með lyfleysu marktæka framför m.t.t. þriggja endapunkta: Stuðli og gildis fyrir leggangaþroskun (Vaginal Maturation Index and Value), eðlilegu pH-gildi í leggöngum og bata á þeim miðlungsmiklu/verulegu einkennum frá þvag- og kynfærum sem sjúklingum fannst mest truflandi.

Öryggi notkunar Vagifem 10 míkrogramma m.t.t. áhrifa á legslímu var metið í ofangreindri rannsókn og í annarri, opinni, fjölsetra rannsókn. Alls voru tekin vefjasýni úr legslímu 386 kvenna í upphafi og við lok 52 vikna meðferðar. Tíðni ofvaxtar legslímu og/eða krabbameins var 0,52% (95% CI 0,06%; 1,86%), sem bendir ekki til aukinnar áhættu.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Estrógen frásogast vel í gegnum húð, slímhúðir og meltingarveg. Eftir notkun í leggöngum frásogast estradíól án þess að verða fyrir umbrotum við fyrstu umferð um lifur.

Framkvæmd var opin, fjölskammta rannsókn, sem stóð í 12 vikur á einum stað hjá tveimur samhliða-hópum, til að meta umfang altæks frásogs estradíóls úr Vagifem 10 míkrogramma töflu. Sjúklingum var slembiraðað 1:1 og fengu þeir annaðhvort Vagifem 10 míkrogrömm eða Vagifem 25 míkrogrömm. Plasmagildi estradíóls (E2), estróns (E1) og estrónsúlfats (E1S) voru mæld. AUC_{0-24} fyrir plasmagildi E2 jókst nánast hlutfallslega eftir gjöf Vagifem 10 míkrogramma og Vagifem 25 míkrogramma. AUC_{0-24} benti til hærri plasmagilda estradíóls fyrir 10 míkrogramma E2 töfluna samanborið við upphafsgildi á 1., 14. og 83. meðferðardegi og var það tölfræðilega marktækt á 1. og 14. degi (Tafla 1). Hins vegar var meðalplasmabéttni E2 ($C_{ave(0-24)}$) innan eðlilegra marka eftir tíðahvörf hjá öllum konunum á öllum dögnum sem mælt var. Niðurstöður frá 82. og 83. degi í samanburði við upphafsgildi sýna að engin uppsöfnun áhrifa verður af viðhaldsmeðferð tvisvar sinnum í viku.

Tafla 1:
Lyfjahvarfagildi fyrir plasmabéttni Estradíóls (E2):

	Vagifem 10 míkrogrömm	
	AUC_{0-24} pg.klst./ml (miðhlutfallatala)	$C_{ave(0-24)}$ pg/ml (miðhlutfallatala)
Dagur -1	75,65	3,15
Dagur 1	225,35	9,39
Dagur 14	157,47	6,56
Dagur 82	44,95	1,87
Dagur 83	111,41	4,64

Eftir gjöf Vagifem 10 míkrogramma í 12 vikur fór þéttni estróns og estrónsúlfats ekki yfir upphaflega þéttni; þ.e. ekki varð vart við uppsöfnun estróns eða estrónsúlfats.

Dreifing

Dreifing utanaðkomandi estrógens er svipuð og estrógens sem myndast í líkamanum. Estrógen dreifist víða í líkamanum og er þéttni þess yfirleitt hærri í marklíffærum kynhormóna. Estrógen er að stórum hluta bundið kynhormónabindiglóbúlíni og albúmíni í blóði.

Umbrot

Utanaðkomandi estrógen umbrotnar á sama hátt og estrógen sem myndast í líkamanum. Efnaskiptin fara aðallega fram í lifur. Estradíól umbrotnar á afturkræfan hátt yfir í estrón og bæði geta þau umbrotnað yfir í estríól sem er aðalumbrotsefnið í þvagi. Eftir tíðahvörf hjá konum er stór hluti estrógens í blóðinu súlfat-tengdur, einkum sem estrónsúlfat, sem gegnir birgðahlutverki í blóði til myndunar virks estrógens.

Brotthvarf

Estradíól, estrón og estríól útskiljast í þvagi ásamt glúkúróníði og súlfat-tengdum efnum.

Sérstakir sjúklindahópar

Umfang frásogs estradíóls út í blóðrásina, meðan á meðferð með Vagifem 10 míkrogrömmum stendur, hefur eingöngu verið metið hjá konum eftir tíðahvörf á aldrinum 60-70 ára (meðalaldur 65,4 ár).

5.3 Forklínískar upplýsingar

17β-estradíól er vel þekkt efni. Forklínískar rannsóknir gáfu engar viðbótarupplýsingar hvað klínískt öryggi varðar umfram það sem fram kemur í öðrum köflum samantektarinnar á eiginleikum lyfsins.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:
Hýprómellósi
Laktósaseinhýdrat
Maíssterkja
Magnesíumsterat

Filmuhúð:
Hýprómellósi
Makrógól 6000

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki geyma í kæli.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hver tafla er í einnota stjökum úr pólýetýlen/pólýprópýleni.
Hverri stjökum er pakkað inn í PVC/álþynnu.

18 skeiðartöflur með stjökum.
24 skeiðartöflur með stjökum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleyfum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Búist er við að 17β-estradíól feli í sér áhættu fyrir lífríki í vatni, sérstaklega fiskistofna.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danmörk.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/09/059/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. mars 2010.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. apríl 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

10. ágúst 2022.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar: <http://www.serlyfjaskra.is>.