

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vagifem 10 mikrogram vaginaltabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver vaginaltablett inneholder:

Østradiolhemihydrat tilsvarende østradiol 10 mikrogram.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Vaginaltablett.

Hvit, filmdrasjert, bikonveks tablett, merket med NOVO 278 på den ene siden. Diameter 6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av vaginal atrofi som følge av østrogenmangel hos postmenopausale kvinner (se pkt. 5.1).

Erfaring med behandling av kvinner over 65 år er begrenset.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Vagifem administreres intravaginalt som lokal østrogenbehandling ved hjelp av en applikator.

Startdose: 1 vaginaltablett daglig i 2 uker.

Vedlikeholdsdose: 1 vaginaltablett 2 ganger i uken.

Behandlingen kan starte på en hvilken som helst passende dag.

Hvis en dose glemmes bør den tas så snart pasienten husker det. Dobbelt dose bør unngås.

Ved oppstart og ved fortsatt behandling av postmenopausale symptomer bør den laveste effektive dose brukes over kortest mulig tid (se også pkt. 4.4).

For østrogenpreparater til vaginal bruk hvor systemisk eksponering for østrogen forblir **innenfor** normalt postmenopausalt nivå, slik som Vagifem, anbefales det ikke tillegg av gestagen (men se pkt. 4.4, «Advarsler og forsiktighetsregler», «Endometriehyperplasi og karsinom»).

Vagifem kan brukes av kvinner med eller uten intakt uterus.

Vaginale infeksjoner bør behandles før behandling med Vagifem startes.

Administrering:

1. Åpne blisterpakningen i den enden hvor stempelstangen er.
2. Før applikatoren opp i vagina til det møtes motstand (8-10 cm).
3. Frigjør tablettene ved å trykke på stempelstangen.

4. Ta ut applikatoren og kast den.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent, tidligere eller mistenkt brystkreft
- Kjente, tidligere eller mistenkte østrogenavhengige maligne tumorer (f.eks. endometriekreft)
- Udiagnostisert genitalblødning
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere eller pågående venøs tromboembolisme (dyp venetrombose, lungeembolisme)
- Kjente trombofile sykdommer (f.eks. protein C-mangel, protein S-mangel eller antitrombin-mangel, se pkt. 4.4)
- Aktiv eller nylig gjennomgått arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. angina, hjerteinfarkt)
- Akutt leversykdom eller tidligere leversykdom der leverfunksjonstester ikke er normalisert
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene
- Porfyri.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved behandling av postmenopausale symptomer, bør hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) bare startes hvis symptomene har negativ innvirkning på livskvaliteten. I alle tilfeller bør risiko kontra nytte vurderes grundig minst en gang pr. år, og HRT bør bare fortsettes så lenge nytten oppveier risikoen.

Medisinsk undersøkelse/oppfølging

Før behandlingen med HRT startes opp eller gjenopptas bør det foretas en komplett sykehistorie av pasienten og nærmeste familie. Legeundersøkelsen (inkludert undersøkelse av underliv og bryst) bør sammenholdes med sykehistorien, kontraindikasjoner og advarsler for bruk. Rutinemessig kontroll anbefales under behandlingen, og hvor ofte og hvordan avhenger av den enkelte kvinne. Kvinner bør rådes om hva slags forandringer i brystene som bør rapporteres til legen eller sykepleieren (se «Brystkreft» nedenfor). Undersøkelser inkludert egnet bildediagnostikk, f.eks. mammografi, bør foretas i henhold til gjeldende screening-praksis, men tilpasset den enkeltes medisinske behov.

Den farmakokinetiske profilen til Vagifem viser at det er svært lav systemisk absorpsjon av østradiol under behandling (se pkt. 5.2); siden Vagifem er et HRT-preparat er det imidlertid nødvendig å ta følgende tilstander i betraktning, spesielt ved langtidsbehandling eller ved gjenopptatt behandling med dette preparatet.

Tilstander som krever tilsyn

Hvis noen av følgende tilstander er tilstede, har forekommet tidligere og/eller har forverret seg under svangerskap eller tidligere hormonbehandling, bør pasienten følges opp nøye. Det bør tas med i betraktningen at disse tilstandene kan komme tilbake eller forverres under behandling med østrogen, spesielt gjelder dette:

- Leiomyomer (uterine fibroider) eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboembolisk sykdom (se nedenfor)
- Risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer, f.eks. 1. grads arvelig disposisjon for brystkreft
- Hypertensjon
- Leversykdom (f.eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uten karkomplikasjoner
- Kolelitiasis
- Migrene eller (sterk) hodepine
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor)
- Epilepsi
- Astma
- Otoklerose.

Den farmakokinetiske profilen til Vagifem viser at det er svært lav absorpsjon av østradiol under behandling (se pkt. 5.2). På grunn av dette er residiv eller forverring av tilstandene nevnt over mindre sannsynlige enn ved systemisk østrogenbehandling.

Grunner til umiddelbar seponering av behandlingen

Behandlingen bør avsluttes hvis en kontraindikasjon oppdages og i følgende situasjoner:

- Gulsott eller forverring av leverfunksjon
- Signifikant blodtrykksøkning
- Nye anfall av migrenelignende hodepine
- Graviditet

Endometriehyperplasi og karsinom

Kvinner med intakt uterus med unormale blødninger av ukjent etiologi eller kvinner med intakt uterus som tidligere er blitt behandlet med østrogen alene bør undersøkes spesielt nøye for å utelukke mulig hyperstimulering/malignitet av endometriet før oppstart av behandling med Vagifem.

Hos kvinner med intakt uterus er risikoen for endometriehyperplasi og karsinom økt når systemiske østrogener gis alene over lengre tid. For østrogenpreparater til vaginal bruk hvor systemisk eksponering for østrogen forblir innenfor normalt postmenopausalt nivå, slik som Vagifem, anbefales det ikke tillegg av gestagen.

Under behandling med Vagifem kan det hos noen pasienter forekomme en liten grad av systemisk absorpsjon, spesielt i løpet av de første 2 ukene med administrering 1 gang daglig. Imidlertid forble gjennomsnittlige konsentrasjoner av E2 i plasma ($C_{ave(0-24)}$) på alle evalueringsdagene innenfor normalt postmenopausalt nivå hos alle personer (se pkt 5.2).

Endometriesikkerhet ved langtidsbruk (mer enn 1 år) eller gjenopptatt bruk av lokal vaginalt administrert østrogen er uklar. Derfor bør behandlingen, hvis den gjenopptas, evalueres minst en gang pr. år, spesielt med henblikk på alle mulige symptomer på endometriehyperplasi eller karsinom.

Som en generell regel bør ikke substitusjonsbehandling med østrogen forskrives i mer enn 1 år uten at det foretas en ny legeundersøkelse inklusive gynekologisk undersøkelse. Dersom blødning eller sporblødning forekommer på noe tidspunkt under behandlingen, bør årsaken utredes. Dette kan inkludere endometriebiopsi for å utelukke endometriemalignitet. Kvinnen bør rådes til å kontakte legen dersom blødning eller sporblødning forekommer under behandling med Vagifem.

Stimulering med østrogen alene kan føre til premalign eller malign transformasjon i gjenværende endometrioesev. Derfor er det anbefalt å utvise forsiktighet ved bruk av preparatet hos kvinner som har gjennomgått hysterektomi på grunn av endometriose, spesielt hvis det er kjent at de har rester igjen av endometriosen.

*Følgende risikoer er forbundet med **systemisk** HRT og gjelder i mindre grad for østrogenpreparater til vaginal bruk hvor systemisk eksponering for østrogen forblir **innenfor** normalt postmenopausalt nivå. Risikoene bør imidlertid vurderes ved langtidsbruk eller ved gjentatt bruk av dette preparatet.*

Brystkreft

Epidemiologiske data fra en stor metaanalyse antyder ingen økning av brystkreftrisiko hos kvinner uten brystkreft i anamnesen og som tar lavdose vaginalt appliserte østrogener. Det er ikke kjent om lavdose vaginalt appliserte østrogener stimulerer tilbakefall av brystkreft.

Ovarialkreft

Ovarialkreft er langt mer sjeldent enn brystkreft.

Epidemiologiske funn fra en stor metaanalyse antyder noe økt risiko hos kvinner som bruker **systemisk** hormonell substitusjonsbehandling med østrogen alene. Økt risiko vises innen 5 års bruk, og avtar over tid etter at behandlingen er avsluttet.

Venøs tromboembolisme

Systemisk HRT er forbundet med en 1,3 til 3 ganger høyere risiko for utvikling av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeembolisme. Forekomsten av et slikt tilfelle er mer sannsynlig i det første året av HRT-behandlingen enn senere (se pkt. 4.8).

Pasienter med kjente trombofile tilstander har en økt risiko for VTE, og HRT kan øke denne risikoen ytterligere. HRT er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

Alminnelig anerkjente risikofaktorer for VTE inkluderer bruk av østrogen, høy alder, store kirurgiske inngrep, langvarig immobilisering, fedme (BMI > 30 kg/m²), graviditet/postpartumperiode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft. Det er ingen konsensus om den mulige rollen åreknuter spiller for VTE.

Som for alle postoperative pasienter må profylaktiske tiltak vurderes for å forhindre VTE etter kirurgi. Hvis pasienten må immobiliseres i lengre tid etter elektiv kirurgi anbefales det å stoppe HRT-behandlingen i fire til seks uker før inngrepet. Behandlingen bør ikke gjenopptas før kvinnen er fullstendig mobilisert igjen.

Hos kvinner som ikke selv har hatt VTE, men der en førstegradsslektning har hatt trombose i ung alder, kan screening tilbys etter grundig rådgivning vedrørende dets begrensninger (bare en del av trombofile defekter blir oppdaget ved screening).

HRT er kontraindisert hvis det foreligger en familiær trombofil defekt som har gitt seg utslag i trombose hos et familiemedlem eller hvis det foreligger en alvorlig koagulasjonsdefekt (f.eks. antitrombin-mangel, protein S-mangel, protein C-mangel eller en kombinasjon av defekter).

For kvinner som allerede får antikoagulasjonsbehandling kreves det grundig vurdering av nytte kontra risiko ved bruk av HRT.

Dersom VTE utvikles etter start av behandlingen bør legemidlet seponeres. Pasientene bør informeres om å kontakte lege umiddelbart når de opplever mulige symptomer på tromboemboli (f.eks. smertefull hevelse i et ben, plutselig brystsmerte, dyspné).

Koronar arteriell sykdom (CAD)

Data fra randomiserte kontrollerte forsøk har ikke vist noen økt risiko for CAD hos hysterektomerte kvinner som behandles med **systemisk** østrogen alene.

Iskemisk slag

Systemisk behandling med østrogen alene er forbundet med opptil 1,5 ganger økt risiko for iskemisk slag. Den relative risikoen endres ikke med alder eller tid etter menopause. Likevel, siden baseline risikoen for slag er svært aldersavhengig, vil den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med alderen (se pkt. 4.8).

Andre tilstander

Østrogen kan forårsake væskeretensjon, og pasienter med kardial eller renal dysfunksjon bør derfor følges opp nøye.

Kvinner med pre-eksisterende hypertriglyseridemi bør følges nøye ved østrogen- eller hormonsubstitusjonsbehandling, da det er rapportert sjeldne tilfeller hvor østrogenbehandling gav stor økning av plasmatriglyserider som førte til pankreatitt ved denne tilstanden.

Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvelig og ervervet angioødem.

Østrogener øker tyreoidabindende globulin (TBG), noe som fører til økt sirkulatorisk total tyreoidahormon (målt ved proteinbundet jod (PBI)), T₄ nivåer (ved kolonne eller radio-immunoassay) eller T₃ nivåer (ved radio-immunoassay). T₃ resinopptak er nedsatt, noe som reflekterer den økte TBG. Konsentrasjonene av fritt T₄ og fritt T₃ er uforandret. Andre bindende proteiner kan øke i serum, f.eks. kortikoidbindende globulin (CBG), kjønnshormonbindende globulin (SHBG) noe som henholdsvis fører til økt sirkulerende kortikosteroider og kjønnshormoner. Frie eller biologisk aktive hormonskonsentrasjoner er uforandret. Andre plasmaproteiner kan øke (angiotensinogen/renin substrat, alfa-1-antitrypsin og ceruloplasmin).

Den minimale systemiske absorpsjonen av østradiol ved lokal vaginal administrasjon (se pkt 5.2 «Farmakokinetiske egenskaper») resulterer sannsynligvis i mindre uttalt effekt på plasmabindende proteiner enn med systemiske hormoner.

HRT forbedrer ikke kognitiv funksjon. WHI-studien viste noe evidens for økt risiko for mulig demens hos kvinner som påbegynte behandling med kontinuerlig kombinert HRT eller HRT med østrogen alene etter fylte 65 år.

Intravaginal applikator kan forårsake en mindre alvorlig lokal traume, spesielt hos kvinner med sterk uttalt vaginal atrofi.

Det er begrenset med evidens vedrørende risikoen knyttet til HRT i behandlingen av prematur menopause. På grunn av den lave absolutte risikoen hos yngre kvinner kan likevel balansen av nytte og risiko være mer fordelaktig hos yngre enn hos eldre kvinner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av vaginal administrering og minimal systemisk absorpsjon er det usannsynlig at det vil forekomme klinisk relevante interaksjoner mellom Vagifem og andre legemidler. Interaksjoner med annen lokal vaginal tilført behandling bør imidlertid vurderes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Vagifem er ikke indisert ved graviditet. Blir kvinnen gravid under behandlingen med Vagifem, bør behandlingen avsluttes umiddelbart. Resultatene fra de fleste epidemiologiske studier så langt, som er relevante for utilsiktet føtal eksponering for østrogener, tyder ikke på teratogene eller fostertoksiske effekter.

Amming

Vagifem er ikke indisert ved amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen kjente effekter.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske studier:

Mer enn 673 pasienter er blitt behandlet med Vagifem 10 mikrogram i kliniske studier, inkludert over 497 pasienter behandlet i opptil 52 uker.

Østrogenrelaterte bivirkninger som brystsmerte, perifert ødem og postmenopausale blødninger ble rapportert med svært lav forekomst med Vagifem 10 mikrogram, likt som placebo, men dersom disse forekommer er det høyst sannsynlig kun i begynnelsen av behandlingen. Bivirkninger som er observert med en høyere frekvens hos pasienter behandlet med Vagifem 10 mikrogram sammenlignet med placebo og som muligens har sammenheng med behandlingen er presentert nedenunder.

Organklasser	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Vulvovaginal mykotisk infeksjon	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine		
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter	Kvalme	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vaginal blødning, utflod, vaginalt ubehag,		
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett	
Undersøkelser		Økt vekt	
Karsykdommer		Hetetokter Hypertensjon	

Erfaring etter markedsføring:

I tillegg til de ovennevnte bivirkningene er bivirkningene presentert nedenunder rapportert spontant hos pasienter som er blitt behandlet med Vagifem 10 mikrogram og er bedømt til å ha en mulig sammenheng med behandlingen. Frekvensene for bivirkningene nevnt nedenfor lar seg ikke tolke fordi disse bivirkningene er frivillig rapportert av en populasjon med usikker størrelse:

- Godartede og ondartede svulster (inkludert cyster og polyper): brystkreft, endometriekreft
- Forstyrrelser i immunsystemet: systemisk hypersensitivitetsreaksjon (f.eks. anafylaktisk reaksjon/sjokk)
- Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer: væskeretensjon
- Psykiatriske lidelser: insomni
- Nevrologiske sykdommer: forverret migrene
- Karsykdommer: dyp venetrombose
- Gastrointestinale lidelser: diaré
- Hud- og underhudssykdommer: kløe, utslett, urtikaria
- Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer: endometriehyperplasi, vulvovaginal smerte¹, genital kløe
- Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: reaksjoner på administrasjonsstedet², uvrirksomt legemiddel, skade relatert til applikatoren³

¹Inkludert vulvovaginal brennende følelse

²Lokale allergiske reaksjoner inkludert vulvovaginalt erytem, genitalt erytem, vulvovaginalt utslett, genitalt utslett

³Mindre alvorlig lokal traume forårsaket av intravaginal applikator

Andre bivirkninger har blitt rapportert i forbindelse med **systemisk** østrogen/gestagen behandling. Da risikoestimer er fra systemisk behandling, er det ikke kjent hvordan disse gjelder ved lokal behandling:

- Galleblæresykdom

- Hud og underhudssykdommer: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura
- Mulig demens over 65 års alder (se pkt 4.4).

Klasseeffekter forbundet med systemisk HRT

Følgende risikoer er forbundet med systemisk HRT og gjelder i mindre grad for østrogenpreparater til vaginal bruk hvor systemisk eksponering av østrogen forblir innenfor normalt postmenopausalt nivå.

Ovarialkreft

Bruk av **systemisk** hormonsubstitusjonsbehandling har vært assosiert med lett forhøyet risiko for å bli diagnostisert med ovarialkreft (se pkt. 4.4).

En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovarialkreft hos kvinner som bruker systemisk hormonell substitusjonsbehandling sammenliknet med kvinner som aldri har brukt hormonell substitusjonsbehandling (RR 1,43, 95 % KI 1,31-1,56). Blant kvinner i alderen 50-54 år som har brukt hormonell substitusjonsbehandling i 5 år, vil omtrent 1 ekstra tilfelle blant 2000 brukere bli diagnostisert. For kvinner i alderen 50-54 år som ikke bruker hormonell substitusjonsbehandling, vil omtrent 2 kvinner av 2000 bli diagnostisert med ovarialkreft over en 5 års periode.

Risiko for venøs tromboembolisme

Systemisk HRT er forbundet med 1,3 til 3 ganger økt relativ risiko for utvikling av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av et slikt tilfelle er mer sannsynlig i det første året med HRT-bruk (se pkt. 4.4). Resultater fra WHI-studiene er presentert nedenfor:

WHI-studier – Ekstra risiko for VTE over en 5 års periode

Aldersgruppe (år)	Insidens per 1000 kvinner i placeboarmen over en 5 års periode	Risiko ratio og 95 % KI	Ekstra tilfeller per 1000 HRT-brukere
Peroral østrogen alene*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

* Studie med kvinner uten livmor

Risiko for iskemisk slag

Bruk av **systemisk** HRT er forbundet med opptil 1,5 gang økt relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemorragisk slag er ikke økt ved bruk av HRT.

Den relative risikoen er ikke avhengig av alder eller behandlingsvarighet, men da baseline risikoen er sterkt aldersavhengig vil den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med alder (se pkt. 4.4).

WHI-studier kombinert – Ekstra risiko for iskemisk slag* over en 5 års periode

Aldersgruppe (år)	Insidens per 1000 kvinner i placeboarmen over en 5 års periode	Risiko ratio og 95 % KI	Ekstra tilfeller per 1000 HRTbrukere over en 5 års periode
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Det ble ikke differensiert mellom iskemisk og hemorragisk slag

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.http://

4.9 Overdosering

Vagifem er beregnet til intravaginal bruk og dosen østradiol er veldig lav. Overdose er derfor ikke sannsynlig, men dersom det forekommer er behandlingen symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Naturlige og halvsyntetiske østrogener, usammensatte preparater.
ATC kode: G03CA03

Den aktive substansen, syntetisk 17- β -østradiol, er kjemisk og biologisk identisk med endogent humant østradiol.

Endogent 17- β -østradiol induserer og vedlikeholder primære og sekundære kvinnelig kjønnsstrekk. Den biologiske effekten av 17- β -østradiol utøves via et antall spesifikke østrogenreseptorer. Steroidreseptorkomplekset bindes til cellenes DNA og induserer syntesen av spesifikke proteiner.

Modningen av det vaginale epitelet er avhengig av østrogener. Østrogener øker antallet overflateceller og intermediære celler og reduserer antallet basalceller i vaginalt utstryk.

Østrogener opprettholder vaginal pH på normalnivå (4,5) noe som fremmer normal bakterieflora.

Behandling av vaginale symptomer på østrogenmangel: Østrogen applisert vaginalt lindrer symptomene på vaginal atrofi som følge av østrogenmangel hos postmenopausale kvinner.

En 12-måneders dobbelt-blind, randomisert, parallellgruppe, placebokontrollert multisenterstudie ble foretatt for å vurdere effekt og sikkerhet av Vagifem 10 mikrogram i behandling av post-menopausale vaginale atrofisymptomer.

Etter 12 ukers behandling med Vagifem 10 mikrogram ble det, sammenlignet med placebo-behandling, sett signifikante forbedringer i baseline på de tre primære endepunktene; "Vaginal Maturation Index and Value", normalisering av vaginal pH og bedring av moderate/alvorlige urogenitale symptomer som av forsøkspersonene ble ansett som mest plagsomme.

Endometriesikkerhet av Vagifem 10 mikrogram ble vurdert i studien nevnt over og i en annen åpen multisenterstudie. Totalt ble det gjort endometriebiopsi på 386 kvinner i begynnelsen og på slutten av 52 ukers behandling. Insidensraten av hyperplasi og/eller karsinom var 0,52% (95% KI 0,06%, 1,86%), hvilket ikke indikerte noen økt risiko.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Østrogener absorberes godt gjennom hud, slimhinner og mage-tarmkanalen. Etter vaginal administrasjon absorberes østradiol og første-passasje metabolisme unngås.

En 12 ukers randomisert enkeltcenter, åpen, flerdose, parallellgruppe studie ble utført for å evaluere graden av systemisk absorpsjon av østradiol fra Vagifem 10 mikrogram tabletter. Personene ble randomisert 1:1 til å motta enten 10 mikrogram Vagifem eller 25 mikrogram Vagifem. Plasmanivåer

av østradiol (E2), østron (E1) og østronsulfat (E1S) ble bestemt. AUC₍₀₋₂₄₎ for plasma E2 nivåer økte nesten proporsjonalt etter administrasjon av 10 mikrogram Vagifem og 25 mikrogram Vagifem. AUC₍₀₋₂₄₎ indikerte høyere systemiske østradiolnivåer for 10 mikrogram E2 tabletter sammenlignet med baseline på behandlingsdag 1, 14 og 83, statistisk signifikant på dag 1 og dag 14 (tabell 1). Likevel forble gjennomsnittlig plasma E2 konsentrasjoner ($C_{ave(0-24)}$) på alle evalueringsdagene innenfor normalt postmenopausalt nivå hos alle personer. Data fra dag 82 og 83 sammenlignet med baseline indikerer at det ikke er noen kumulativ effekt ved vedlikeholdsbehandling med dosering 2 ganger i uken.

Tabell 1 Verdier av PK parametre fra plasma østradiol (E2) konsentrasjoner:

	Vagifem 10 mikrogram	
	AUC ₍₀₋₂₄₎ pg.t/ml (geom. gj.s.)	C _{ave(0-24)} pg/ml (geom. gj.s.)
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

Nivåene av østron og østronsulfat sett etter 12 ukers administrering av Vagifem 10 mikrogram overskred ikke baseline-nivåene, dvs. at ingen akkumulering av østron eller østronsulfat er sett.

Distribusjon

Distribusjonen av eksogene østrogen er tilsvarende den for endogene østrogen. Østrogen er distribuert vidt omkring i kroppen og finnes generelt i høyere konsentrasjoner i kjønns hormonenes målorganer. Østrogen sirkulerer i blodet hovedsakelig bundet til kjønns hormonbindende globulin (SHBG) og albumin.

Biotransformasjon

Eksogene østrogen metaboliseres på samme måte som endogene østrogen. Metabolsk transformasjon finner sted hovedsakelig i leveren. Østradiol omdannes reversibelt til østron, og begge kan omdannes til østriol som er hovedmetabolitten i urinen. Hos postmenopausale kvinner foreligger en signifikant andel av sirkulerende østrogen som sulfatkonjugater, spesielt østronsulfat som tjener som sirkulerende reservoar for dannelse av mer aktive østrogen.

Eliminasjon

Østradiol, østron og østriol utskilles i urinen som glukuronid- og sulfatkonjugater.

Spesielle pasientgrupper

Graden av systemisk absorpsjon av østradiol ved behandling med Vagifem 10 mikrogram er kun vurdert hos postmenopausale kvinner i alderen 60–70 år (gjennomsnittsalder 65,4 år).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

17-β-østradiol er en velkjent substans. Prekliniske data gav ingen ytterligere data med relevans for klinisk sikkerhet utover det som er inkludert i andre punkter i denne SPC.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Hypromellose
Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:
Hypromellose
Makrogol 6000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver tablett er plassert i en engangsapplikator av polyetylen/polypropylen. Hver applikator er pakket separat i en blister av PVC/aluminiumsfolie.

18 vaginaltabletter med applikatorer.

24 vaginaltabletter med applikatorer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

17- β -østradiol er forventet å utgjøre en risiko for vannmiljøet, spesielt for fiskepopulasjoner.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

08-6376

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2010-07-28 / 2015-01-06

10. OPPDATERINGSDATO

06.06.2024

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk
<http://www.legemiddelverket.no>.