

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vagidonna 10 mikrogram vaginaltabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver vaginaltablett inneholder østradiolhemihydrat tilsvarende 10 mikrogram østradiol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Vaginaltablett

Hvit, rund, filmdrasjert tablett som er preget med "E" på den ene siden og glatt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Det er begrenset erfaring med behandling av kvinner eldre enn 65 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Vagidonna 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. Dobbel dose bør unngås.

Ved oppstart og ved fortsatt behandling av postmenopausale symptomer bør 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 Vagidonna, anbefales det ikke tillegg av gestagen (men se pkt. 4.4, «Advarsler og forsiktighetsregler», «Endometriehyperplasi og karsinom»).

Vagidonna kan brukes av kvinner med eller uten intakt uterus. Vaginale infeksjoner bør behandles før behandling med Vagidonna startes.

Administrasjonsmåte

1. Åpne blisterposen og ta ut applikatoren.
2. Trekk skånsomt stampelet ut av applikatoren til det stanser (omtrent 5 mm).
3. Trykk en vaginaltablett ut av blisterbrettet, og plasser den godt i holderen i den brede enden av applikatoren. Tabletten skal være plan med applikatoren og ikke stikke ut.
4. Før applikatoren forsiktig opp i vagina. Stans når du kjenner litt motstand (8-10 cm).

5. Frigjør vaginaltablettene ved å presse stempelet inn i sylindren til du kjenner et klikk og stempelet stopper helt. Tabletten vil umiddelbart klebe seg til veggen i vagina. Den vil ikke falle ut når du reiser deg eller når du går.
6. Trekk forsiktig applikatoren ut av vagina.
7. Rengjør applikatoren umiddelbart etter bruk i henhold til rengjøringsprosedyren som er beskrevet i pakningsvedlegget.
8. Applikatoren kan brukes opptil 24 ganger. Kast applikatoren når pakningen er tom.

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 antitrombinmangel, se pkt. 4.4)
- Aktiv eller nylig arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. angina, hjerteinfarkt)
- Akutt leversykdom eller tidligere leversykdom så lenge leverfunksjonstester ikke er normalisert
- Porfyri.
- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

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 én gang per år, og HRT bør bare fortsettes så lenge nytten oppveier risikoen.

Medisinsk undersøkelse/oppfølging

Før behandlingen med HRT startes eller gjenopptas bør det registreres en komplett sykehistorie for 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. Kvinnen bør informeres 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 Vagidonna viser at det er svært lav systemisk absorpsjon av østradiol under behandling (se pkt. 5.2). Siden Vagidonna er et HRT-preparat er det imidlertid nødvendig å ta følgende tilstander i betraktning, spesielt ved langtidsbehandling eller ved gjentatt behandling med dette preparatet.

Tilstander som krever oppfølging

Hvis noen av følgende tilstander er til stede, 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 arvelighet for brystkreft
- hypertensjon
- leversykdom (f.eks. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller uten karkomplikasjoner
- gallestein
- migrene eller (sterk) hodepine

- systemisk lupus erythematosus
- tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor)
- epilepsi
- astma
- otosklerose.

Den farmakokinetiske profilen til Vagidonna 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 ovenfor, mindre sannsynlig enn ved systemisk østrogenbehandling.

Grunner til umiddelbar seponering av behandlingen

Behandlingen skal 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 Vagidonna.

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 Vagidonna, anbefales det ikke tillegg av gestagen.

Under behandling med østradiol 10 mikrogram vaginaltabletter kan det hos noen pasienter forekomme en liten grad av systemisk absorpsjon, spesielt i løpet av de første to ukene med administrering én gang daglig. Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av E2 ($C_{ave(0-24)}$) på alle evalueringsdagene forble imidlertid innenfor normalt postmenopausalt nivå hos alle personer (se pkt. 5.2).

Endometriesikkerhet ved langtidsbruk (mer enn 1 år) eller gjentatt bruk av lokal vaginalt administrert østrogen, er uklar. Behandlingen bør derfor, hvis den gjentas, evalueres minst én gang per 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 omfatte endometriebiopsi for å utelukke endometriemalignitet. Kvinnen bør rådes til å kontakte legen dersom blødning eller sporblødning forekommer under behandling med Vagidonna.

Stimulering med østrogen alene kan føre til premalign eller malign transformasjon i gjenværende endometrioesev. Det er derfor 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 tas i betraktning ved langtidsbruk eller ved gjentatt bruk av dette preparatet.*

Brystkreft

Epidemiologiske data fra en stor metaanalyse antyder ingen økning av brystkreftisiko 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.

Ovariekreft

Ovariekreft forekommer mye sjeldnere enn brystkreft.

Epidemiologisk evidens fra en stor metaanalyse tyder på en noe økt risiko hos kvinner som får **systemisk** HRT 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 1,3 til 3 ganger høyere risiko for utvikling av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeembolisme. Sannsynligheten for en slik hendelse er høyere det første året med HRT enn senere (se pkt. 4.8).

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

Alminnelig anerkjente risikofaktorer for VTE omfatter bruk av østrogener, høy alder, store kirurgiske inngrep, langvarig immobilisering, fedme (BMI > 30 kg/m²), graviditet/barsel, 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 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 dens 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, skal legemidlet seponeres. Pasientene skal oppfordres til å kontakte lege umiddelbart dersom de opplever mulige symptomer på tromboemboli (f.eks. smertefull hevelse i et ben, plutselige brystmerter, dyspné).

Kransarteriesykdom

Data fra randomiserte kontrollerte studier har ikke vist noen økt risiko for kransarteriesykdom 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. Siden risiko for slag ved baseline er svært aldersavhengig, vil imidlertid den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med alderen (se pkt. 4.8).

Andre tilstander

Østrogener kan forårsake væskeretensjon, og pasienter med nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon må derfor følges nøye.

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

Kvinner med påvist hypertriglyseridemi bør følges nøye under behandling med østrogenstatning eller HRT fordi det ved østrogenbehandling ved denne tilstanden er rapportert sjeldne tilfeller av kraftig økning av triglyserider i plasma, som har ført til pankreatitt.

Østrogener øker tyreoidbindende globulin (TBG), noe som fører til økt sirkulerende totalt tyreoidhormon (målt som proteinbundet jod (PBI)), T4-nivå (ved kolonne eller radio-immunoassay) eller T3-nivå (ved radio-immunoassay). T3-resinopptak er nedsatt, noe som gjenspeiler den økte TBG. Konsentrasjonene av fritt T4 og fritt T3 er uforandret. Serumnivået av andre bindende proteiner kan øke, f.eks. kortikoidbindende globulin (CBG) eller kjønnsormonbindende globulin (SHBG), og dette fører til økt nivå av henholdsvis sirkulerende kortikosteroider og kjønnsormoner. Konsentrasjonene av frie eller biologisk aktive hormoner er uforandret. Nivået av 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 et mindre, lokalt traume, spesielt hos kvinner med kraftig 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 nytte/risiko-balansen 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 Vagidonna og andre legemidler. Interaksjoner med annen lokalt applisert vaginal behandling bør imidlertid tas i betraktning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Vagidonna er ikke indisert ved graviditet. Dersom en kvinne blir gravid mens hun behandles med Vagidonna, 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

Vagidonna 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 1100 pasienter er blitt behandlet med østradiol 10 mikrogram vaginaltabletter i kliniske studier, inkludert over 497 pasienter som ble behandlet i opptil 52 uker.

Med østradiol 10 mikrogram vaginaltabletter ble det observert østrogenrelaterte bivirkninger som brystmerter, perifert ødem og postmenopausale blødninger med svært lav forekomst tilsvarende placebo. Dersom disse forekommer, er det høyst sannsynlig kun i begynnelsen av behandlingen. Bivirkninger som er observert med høyere forekomst hos pasienter behandlet med østradiol 10 mikrogram vaginaltabletter enn med placebo og som muligens har sammenheng med behandlingen, er presentert nedenfor.

Organklassesytem	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 soppinfeksjon	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine		
Karsykdommer		Hetetokter Hypertensjon	
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerte	Kvalme	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vaginal blødning, utflod, vaginalt ubehag		
Undersøkelser		Vektøkning	

Erfaringer etter markedsføring:

I tillegg til de ovennevnte bivirkningene er bivirkningene som er presentert nedenfor, rapportert spontant hos pasienter som er blitt behandlet med østradiol 10 mikrogram vaginaltabletter 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: generalisert overfølsomhetsreaksjon (f.eks. anafylaktisk reaksjon/sjokk)
- Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer: væskeretensjon
- Psykiatriske lidelser: insomni
- Nevrologiske sykdommer: forverret migrene
- Karsykdommer: dyp venetrombose
- Gastrointestinale sykdommer: diaré
- Hud- og underhudssykdommer: urtikaria, utslett, kløe
- Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer: endometriehyperplasi, vulvovaginal smerte¹, genital kløe
- Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: reaksjoner på administrasjonsstedet², uvirksomt legemiddel, skade relatert til applikatorens³
- Undersøkelser: vektøkning, økt østrogennivå i blodet.

¹ Inkludert vulvovaginal brennende følelse

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

³ Mindre 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: kloasme, 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 for østrogen forblir innenfor normalt postmenopausalt nivå.*

Ovariekreft

Bruk av **systemisk** HRT har vært forbundet med lett forhøyet risiko for å bli diagnostisert med ovariekreft (se pkt. 4.4).

En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier viste økt risiko for ovarialkreft hos kvinner som bruker systemisk HRT, sammenlignet med kvinner som aldri har brukt HRT (RR 1,43, 95 % KI 1,31-1,56). Blant kvinner i alderen 50-54 år som har brukt HRT i 5 år, vil det resultere i omtrent 1 ekstra tilfelle blant 2000 brukere. Blant kvinner i alderen 50-54 år som ikke bruker HRT, vil omtrent 2 kvinner av 2000 bli diagnostisert med ovariekreft over en 5-årsperiode.

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 lungeembolisme. Dette er mer sannsynlig det første året HRT brukes (se pkt. 4.4). Resultater fra WHI-studier er presentert nedenfor:

WHI-studier – Tilleggsrisiko for VTE ved 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Tilfeller per 1000 kvinner i placeboarmen over en 5-årsperiode	Risikoforhold og 95 % KI	Ekstra tilfeller per 1000 HRT-brukere
Kun oralt østrogen*			
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 ganger økt relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemoragisk slag er ikke økt ved bruk av HRT.

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

WHI-studier kombinert – Tilleggsrisiko for iskemisk slag* ved 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Tilfeller per 1000 kvinner i placebogruppen over en 5-årsperiode	Risikoforhold og 95 % KI	Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 HRT-brukere
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Det ble ikke differensiert mellom iskemisk og hemoragisk 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.

4.9 Overdosering

Vagidonna er indisert til intravaginal bruk, og dosen av østradiol er svært lav. Overdosering er derfor ikke sannsynlig, men dersom det forekommer er behandlingen symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Naturlige og halvsyntetiske østrogen, usammensatte preparater, ATC-kode: G03CA03

Virkestoffet, syntetisk 17- β -østradiol, er kjemisk og biologisk identisk med endogent humant østradiol.

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

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

Østrogen 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, dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert multisenterstudie med parallellgrupper ble foretatt for å vurdere effekt og sikkerhet av østradiol 10 mikrogram vaginaltabletter i behandling av postmenopausale vaginale atrofisymptomer.

Etter 12 ukers behandling med østradiol 10 mikrogram vaginaltabletter ble det, sammenlignet med placebobehandling, sett signifikante forbedringer i forhold til baseline for 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 østradiol 10 mikrogram vaginaltabletter ble undersøkt i den ovennevnte studien 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.

En 6-ukers, placebokontrollert studie med Vagidonna vaginaltabletter bekreftet signifikant forbedring av Vaginal Maturation Value og normalisering av pH-verdi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Østrogen absorberes godt gjennom hud, slimhinner og mage-tarm-kanalen. Etter vaginal administrasjon absorberes østradiol og førstepassasjemetabolisme unngås.

Det ble utført en 12-ukers, randomisert, åpen enkeltcenterstudie med parallelle grupper og gjentatte doser for å evaluere graden av systemisk absorpsjon av østradiol fra en 10 mikrogram vaginaltablett. Deltakerne ble randomisert 1:1 til å få enten 10 mikrogram eller 25 mikrogram østradiol vaginaltablett. Plasmanivået av østradiol (E2), østron (E1) og østronsulfat (E1S) ble bestemt. AUC₍₀₋₂₄₎ for plasmanivået av E2 økte nesten proporsjonalt etter administrasjon av 10 mikrogram og 25 mikrogram østradiol vaginaltablett. AUC₍₀₋₂₄₎

indikerte høyere systemisk østradiolnivå for 10 mikrogram E2-tablett sammenlignet med baseline på behandlingsdag 1, 14 og 83, og var statistisk signifikant på dag 1 og dag 14 (tabell 1). Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av E2 ($C_{ave(0-24)}$) på alle evalueringsdagene forble imidlertid innenfor normalt postmenopausalt nivå hos alle deltakere. 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 for PK parametre for plasmakonsentrasjonen av østradiol (E2)

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

Nivået av østron og østronsulfat sett etter 12 ukers administrering av østradiol 10 mikrogram vaginaltablett overskred ikke baselinenivåene, dvs. at ingen akkumulering av østron eller østronsulfat er sett.

En 14-dagers farmakokinetisk studie med Vagidonna viste at systemisk eksponering ikke var høyere enn for referansepreparatet.

Distribusjon

Distribusjonen av eksogene østrogen er omtrent som for endogene østrogen. Østrogen blir omfattende distribuert 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 Vagidonna 10 mikrogram er kun vurdert hos postmenopausale kvinner i alderen 49-78 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

17-β-østradiol er en velkjent substans. Prekliniske data ga ingen ytterligere data med relevans for klinisk sikkerhet utover det som er inkludert i andre deler av denne preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne:

Hypromellose
Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose
Makrogol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Vagidonna vaginaltabletter er pakket i blisterpakninger av PVC/PVDC/aluminium.
Blisterne er pakket i pappesker sammen med én applikator til flergangsbruk som er pakket separat i folie.

18 vaginaltabletter
24 vaginaltabletter

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

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12777

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.05.2020
Dato for siste fornyelse: 15.03.2025

10. OPPDATERINGSDATO

25.04.2025