

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vagifem, 10 mikrogrammi vaginaaltabletid.

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vaginaaltablett sisaldab 10 mikrogrammi östradioli (östradioolhemihüdraadina).

INN. *Estradiolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Vaginaaltablett.

Valge kaksikkumer kaetud tablett, millel on ühel poolel markeering „NOVO 278“. Lähimõõt 6 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Östrogeenide puudusest tingitud atroofilise vaginiidi ravi postmenopausis naistel (vt lõik 5.1).

Üle 65-aastaste naiste ravimise kogemus on piiratud.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Vagifem on paikseks östogeenraviks ning seda manustatakse intravaginaalselt aplikaatori abil.

Algannus: 1 vaginaaltablett 1 kord ööpäevas 2 nädala jooksul.

Säilitusannus: 1 vaginaaltablett 2 korda nädalas.

Ravi võib alustada suvalisel päeval.

Kui on unustatud ravimit manustada, tuleb seda teha niipea, kui see meenub. Topeltannust tuleb vältida.

Postmenopausist tingitud sümptomite ravi alustamiseks ja raviks tuleb kasutada madalaimat efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul (vt ka lõik 4.4).

Vaginaalselt manustatavatele östrogeeni sisaldavatele ravimitele, mille korral östrogeeni plasmakontsentratsioon jääb normaalsele postmenopausile omastesse piiridesse, nagu Vagifem, ei soovitata progestageeni lisada (kuid vt lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“, „Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom“).

Vagifem'i võivad kasutada nii intaktse emakaga kui ka ilma intaktse emakata naised.

Vaginaalsed infektsioonid tuleb välja ravida enne ravi alustamist Vagifem'iga.

Manustamine:

1. Avage blisterpakend nupupoolsest otsast.
2. Sisestage aplikaator tuppe kuni takistuseni (8...10 cm).
3. Vajutage tableti vabastamiseks aplikaatori otsas olevale nupule.
4. Eemaldage aplikaator ja visake ära.

#### **4.3 Vastunäidustused**

- Rinnanäärmevähk või selle kahtlus; rinnanäärmevähi esinemine anamneesis.
- Östrogeensõltuvad pahaloomulised kasvajad (nt endomeetriumi vähk), nende kahtlus või varasem esinemine anamneesis.
- Ebaselge põhjusega vereeritus tupest.
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia.
- Varem esinenud või esinev venoosne trombemboolia (süvaveenide tromboos, kopsuemboolia).
- Teadaolevad trombofiilsed häired (nt C-valgu, S-valgu või antitrombiini puudulikkus, vt lõik 4.4).
- Esinev või hiljuti esinenud arteriaalne trombembooliline haigus (nt stenokardia, müokardiinfarkt).
- Äge maksahaigus või põetud maksahaigus, kui maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Porfüüria.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Menopausijärgsete sümptomite puhul tuleb hormoonasendusravi alustada vaid juhul, kui sümptomitel on ebasoodne mõju elukvaliteedile. Kõigil juhtudel tuleb vähemalt kord aastas hoolikalt kaaluda ravist saadava kasu ja võimalike ohtude vahekorda ning hormoonasendusravi jätkata vaid senikaua, kuni kasu ületab ohud.

##### Arstlik läbivaatus ja jälgimine

Enne hormoonravi alustamist või muutmist tuleb võtta nii patsiendi kui ka tema perekonna põhjalik anamnees. Arstlik läbivaatus (k.a vaagnaeraldid ja rinnad) peab lähtuma anamneesist ja vastunäidustustest ning hoiatustest ravimi kasutamisel. Ravi käigus tuleb patsienti regulaarselt kontrollida sõltuvalt individuaalsest vajadusest. Naisi tuleb nõustada, millistest muutustest oma rindades nad peaksid arstile või meditsiiniõele teatama (vt allpool „Rinnanäärmevähk“). Asjakohased uuringud ja protseduurid, nt mammograafia, tuleb läbi viia tavakohaseid sõeluuringu nõudeid järgides ja vastavalt patsiendi kliinilistele vajadustele.

Vagifem'i farmakokineetiline profiil näitab väga väikest östradiooli süsteemset imendumist ravi kestel (vt lõik 5.2). Siiski on tegemist hormoonasendusraviga ning allpool toodud tuleb arvestada, eriti selle ravimi pikaajase või korduva kasutamise korral.

##### Jälgimist vajavad seisundid

Patsient vajab hoolikat jälgimist, kui tal esineb, on kunagi esinenud ja/või on raseduse või varasema hormoonravi ajal ägenenud mõni järgnevalt nimetatud haigustest. Tuleb arvestada, et eelkõige need haigused võivad östrogeenravi ajal korduda või ägeneda:

- leiomyoom (emaka silelihaskasvaja) või endometrioos;
- trombembooliliste haiguste riskifaktorite olemasolu (vt allpool);
- östrogeensõltuvate kasvajate risk, nt rinnanäärmevähk esimese ringi lähisugulastel;
- hüpertensioon;
- maksahaigused (nt maksaadenoom);
- diabeet vaskulaarsete tüsistustega või ilma;
- sapikivitõbi;
- migreen või (tugev) peavalu;
- süsteemne erütematoosne luupus;
- endomeetriumi hüperplaasia anamneesis (vt allpool);

- epilepsia;
- astma;
- otoskleroos.

Vagifem'i farmakokineetiline profiil näitab väga väikest östradioli imendumist ravi kestel (vt lõik 5.2). Seepärast on nimetatud seisundite kordumine või ägenemine vähem tõenäoline kui süsteemse östrogenravi korral.

#### Põhjused ravi koheseks lõpetamiseks:

Ravi tuleb lõpetada vastunäidustuse ilmnemisel ja järgmiste seisundite puhul:

- ikterus või maksafunktsiooni häired;
- märkimisväärne vererõhu tõus;
- migreenitaolise peavalu teke;
- rasedus.

#### Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom

Intaktse emakaga ja teadmata põhjusel ebaregulaarsete verejooksudega naisi või varem ainult östrogenravi saanud intaktse emakaga naisi tuleks jälgida erilise tähelepanuga, et avastada võimalikud endomeetriumi hüperstimulatsiooni/pahaloomuliste muutuste nähud enne ravi alustamist Vagifem'iga.

Intaktse emakaga naistel on endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi risk suurenenud juhul, kui pika aja jooksul manustatakse ainult süsteemseid östrogene. Vaginaalselt manustatavatele östrogeeni sisaldavatele ravimitele, mille korral östrogeeni plasmakontsentratsioon jääb normaalsele postmenopausile omastesse piiridesse, nagu Vagifem, ei soovitata progestageeni lisada.

Ravi ajal Vagifem'iga võib mõnel patsiendil esineda süsteemset imendumist, eriti esimese kahe nädala jooksul, kui manustatakse 1 tablett ööpäevas. Siiski püüsid keskmised E2 kontsentratsiooni ( $C_{ave(0-24)}$ ) väärtused kõigil päevadel normaalsel postmenopausaalsel tasemel kõigil uuringus osalejatel (vt lõik 5.2).

Östrogeenide pikaajalise (rohkem kui ühe aasta kestva) või korduva paikse manustamise ohtus ei ole teada. Seepärast tuleb korduva ravi korral seda hinnata vähemalt kord aastas ning erilist tähelepanu tuleb pöörata endomeetriumi hüperplaasia või kartsinoomi võimalikele sümptomitele.

Üldreeglina ei tohi östrogenasendusravi määrata korraga pikemaks ajaks kui üheks aastaks ilma arstliku kontrolli, sh günekoloogilise läbivaatusega. Kui ravi ajal tekib vereeritus või määrimine, tuleb uurida selle põhjuseid. Uuringud võivad endomeetriumi pahaloomulisuse välistamiseks sisaldada ka endomeetriumi biopsiat. Juhul, kui ravi ajal Vagifem'iga esineb verejooksu või määrimist, tuleb soovitada patsiendil pöörduda arsti poole.

Vastandamata östrogeeni stimulatsioon võib viia pahaloomulise-eelsetele või pahaloomulistele muutustele endometrioosi residuaalsetes kolletes. Seetõttu tuleb ravimit kasutada ettevaatusega naistel, kellel on endometrioosi tõttu tehtud hüsterektoomia, eriti, kui neil on teadaolevalt residuaalne endometrioos.

*Allpool loetletud riske on seostatud süsteemse hormoonasendusraviga (HAR) ja need on vähem omased östrogeeni sisaldavatele vaginaalselt manustatavatele ravimitele, mille korral östrogeeni plasmakontsentratsioon jääb normaalsele postmenopausile omastesse piiridesse. Siiski tuleb nende riskidega arvestada selle ravimi pikemaajalise või korduva kasutamise korral.*

#### Rinnanäärmevähk

Üldise tõendusmaterjali alusel võib arvata, et naistel, kes on saanud kombineeritud östrogen-progestageen-ravi ja võimalik ka, et ainult östrogeeni sisaldavat **süsteemset** HARi, on rinnanäärmevähi suurenenud risk sõltuvuses HARi kasutamise kestusest.

Ülemäärane risk ilmneb pärast mõnda raviaastat, kuid väheneb mõne (kõige rohkem viie) aasta jooksul pärast HARi lõppu algtasemele.

#### Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb palju harvem kui rinnanäärmevähki.

Ulatuslikust metaanalüüsist saadud epidemioloogilised andmed näitavad veidi suuremat riski naistel, kes kasutavad ainult östrogeeni sisaldavat **süsteemset** HARi; see risk suureneb pärast 5-aastast kasutamist ning väheneb aja jooksul pärast ravi lõpetamist.

#### Venoosne trombemboolia

**Süsteemset** HARi on seostatud venoosse trombemboolia (VTE), sh süvaveenide tromboosi või kopsuemboolia riski 1,3...3-kordse suurenemisega. Sellise juhu ilmumine on tõenäolisem pigem esimese raviaasta jooksul kui hiljem (vt lõik 4.8).

VTE tekkerisk on suurenenud teadaolevate trombofiilsete seisunditega patsientidel ja HAR võib seda riski suurendada. Seetõttu on HAR sellistel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Üldiselt teadaolevad VTE riskifaktorid on östrogeenide kasutamine, kõrgem iga, suur operatsioon, pikaajaline liikumatus, rasvumine (KMI >30 kg/m<sup>2</sup>), rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus (SLE) ja vähk. Varikoossete veenide võimaliku rolli kohta VTE tekkes ühene seisukoht puudub.

Nagu kõikidel postoperatiivsetel patsientidel, tuleb rakendada profülaktilisi meetmeid, et vältida operatsioonijärgset VTE'd. Kui plaanilise operatsiooni järel on ette näha pikaajalist liikumatust, tuleks HAR võimaluse korral 4...6 nädalat enne operatsiooni ajutiselt katkestada. Ravi tohib alustada, kui liikuvus on täielikult taastunud.

Naistele, kellel anamneesis ei ole VTE'd esinenud, kuid kelle esimese astme sugulasel on esinenud noores eas tromboos, võib pakkuda sõeluuringut pärast hoolikat nõustamist seoses piirangutega (ainult osa trombofiilsetest defektidest avastatakse uuringu käigus).

Kui trombofiilne defekt avastatakse perekondlikust tromboosist eraldi või defekt on raskekujuline (nt antitrombiini, S-valgu või C-valgu puudulikkus või kombineeritud defektid), on HAR vastunäidustatud.

Pidevat antikoagulantravi saavate naiste puhul tuleb hormoonasendusravi kasu-riski suhet hoolikalt kaaluda.

Kui VTE tekib pärast ravi alustamist, tuleb ravimi kasutamine lõpetada. Patsiendid peavad olema teadlikud trombemboolia võimalikest sümptomitest (jala valulik turse, äkki tekkiv valu rinnus, hingeldus) ja nende tekkimisel kohe arsti poole pöörduma.

#### Südame isheemiatõbi

Randomiseeritud kontrollitud uuringud ei ole näidanud südame isheemiatõve riski suurenemist ainult **süsteemset** östrogeenravi saanud hüsterektomeeritud naistel.

#### Ajuinsult

Ainult östrogeeni sisaldav **süsteemne** ravi on seotud isheemilise insuldi riski 1,5-kordse suurenemisega. Suhteline risk ei muutu seoses vanusega ega menopausist möödunud ajaga. Kuna aga insuldi tekkerisk sõltub tugevalt vanusest, siis HARi kasutavate naiste üldine risk insuldi tekkeks vanuse tõustes suureneb (vt lõik 4.8).

#### Muud seisundid

Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust, mistõttu tuleb hoolikalt jälgida südame- või neerufunktsiooni häiretega patsiente.

Eelneva hüpertriglütserideemiaga naised tuleb hormoonasendusravi või östrogeenasendusravi ajal pidevalt jälgida, kuna harvadel juhtudel on kirjeldatud sellises seisundis patsientidele östrogeenide manustamisel olulist plasma triglütseriidide tõusu, mis põhjustas pankreatiidi teket.

Östrogeenid suurendavad türoksiini siduva globuliini (*thyroid binding globulin*, TBG) hulka, mis viib kilpnäärmehormoonide (mõõdetud valgule seotud joodina), T4 (mõõdetud kolonnkromatograafial või radioimmuunanalüüsil) või T3 (mõõdetud radioimmuunanalüüsil) sisalduse tõusule vereringes. T3 resiini haare on vähenenud, mis viitab TBG tõusule. Vaba T3 ja T4 kontsentratsioonid ei muutu. Seerumis võib suureneda ka teiste sidumisvalkude, näiteks kortikoidide siduva globuliini (*corticoid binding globulin*, CBG) ja suguhormoone siduva globuliini (*sex-hormone-binding globulin*, SHBG) sisaldus. See põhjustab vastavalt kortikosteroidide ja suguhormoonide koguse suurenemist vereringes. Vabade või bioloogiliselt aktiivsete hormoonide kontsentratsioonid ei muutu. Tõusta võib teiste plasmavalkude (angiotensinogeeni/reniini substraat, alfa-1-antitrüpsiin, tseruloplasmiin) sisaldus.

Östradioli minimaalse süsteemse imendumise tõttu paikse vaginaalse ravi käigus (vt lõik 5.2 „Farmakokineetilised omadused“) on plasmavalkude sidumine tõenäoliselt vähem väljendunud kui hormoonide süsteemsel manustamisel.

HAR ei paranda kognitiivset funktsiooni. WHI-uuringus leidis osalist tõestust arvatava dementsuse riski suurenemine naistel, kes alustavad pidevat kombineeritud või ainult östrogeeni sisaldavat HARi pärast 65. eluaastat.

Intravaginaalne aplikaator võib põhjustada kerget paikset vigastust, eriti raske atroofilise vaginiidiga naistel.

Varase menopausi raviks kasutatud HARiga seostatud riskide kohta on vähe andmeid. Kuna noorematel naistel on absoluutne risk väike, võib nendel naistel olla siiski kasu-riski suhe soodsam, võrreldes vanemate naistega.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Vaginaalse manustamise ja minimaalse süsteemse imendumise tõttu on ebatõenäoline, et Vagifem'il esineks kliinilist tähtsust omavaid koostoimeid teiste ravimitega. Siiski tuleb arvestada teiste paikset kasutatavate vaginaalsete ravimite koostoimete võimalusega.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Vagifem ei ole raseduse ajal näidustatud. Kui rasestumine toimub ravi ajal, tuleb ravi Vagifem'iga kohe lõpetada. Enamiku epidemioloogiliste uuringute tulemused ei ole seni näidanud teratogeenset või fetotoksilist toimet östrogeenide manustamisel teadmata raseduse ajal.

##### Imetamine

Vagifem ei ole imetamise ajal näidustatud.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Toime ei ole teada.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Kliinilistes uuringutes ilmnenud kõrvaltoimed:

Kliiniliste uuringute käigus on Vagifem 10 mikrogrammi kasutatud enam kui 673 patsiendi raviks. Neist rohkem kui 497 patsienti raviti kuni 52 nädalat.

Östrogeeniga seostatud kõrvaltoimetest, nagu rindade valulikkus, perifeersed tursed ja menopausijärgsed veritsused, teatati Vagifem 10 mikrogrammi ravi ajal väga vähe (sarnaselt platseboga), kuid kui need esinevad, siis sagedamini ravi alguses. Raviga seotud kõrvaltoimed, mis esinesid sagedamini Vagifem 10 mikrogrammi ravitud rühmas kui platseebot saanute rühmas, on toodud allpool.

| <b>Organsüsteemi klass</b>                    | <b>Sage</b><br>≥1/100 kuni <1/10                                    | <b>Aeg-ajalt</b><br>≥1/1000 kuni <1/100 | <b>Harv</b><br>≥1/10 000 kuni <1/1000 |
|---|---|---|---------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid              |   | Vulvovaginaalsed seeninfektsioonid      |                                       |
| Närvisüsteemi häired                          | Peavalu   |   |                                       |
| Seedetrakti häired                            | Kõhuvalu  | Iiveldus                                |                                       |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Vaginaalne hemorraagia, vaginaalne voolus või vaginaalne düskomfort |   |                                       |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               |   | Lööve                                   |                                       |
| Uuringud                                      |   | Kehakaalu suurenemine                   |                                       |
| Vaskulaarsed häired                           |   | Kuumahood<br>Hüpertensioon              |                                       |

#### Turuletulekujärgne kogemus:

Lisaks ülalmainitud kõrvaltoimetele on allpool loetletud kõrvaltoimetest teatatud turuletulekujärgselt ning seos Vagifem 25 mikrogrammi raviga on võimalik. Turuletulekujärgsetest kõrvaltoimetest on teatatud väga harva (<1/10 000 patsiendiaasta kohta).

- Hea- ja pahaloomulised kasvaja (sh tsüstid ja polüübid): rinnanäärmevähk, endomeetriumi vähk.
- Immuunsüsteemi häired: generaliseerunud ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktiline reaktsioon/šokk).
- Ainevahetus- ja toitumishäired: vedelikupeetus.
- Psühhiaatrilised häired: unetus.
- Närvisüsteemi häired: migreeni süvenemine.
- Vaskulaarsed häired: süvaveenide tromboos.
- Seedetrakti häired: diarröa.
- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: nõgestõbi, erütematoosne lööve, kihelev lööve, genitaalne pruuritus.
- Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired: endomeetriumi hüperplaasia, tupe ärritus, valu tupes, vaginism, tupe haavandid.
- Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: ravimi toime puudumine.
- Uuringud: kehakaalu suurenemine, vere östrogeenide sisalduse suurenemine.

**Süsteemse** östrogeen/progestageenraviga seoses on kirjeldatud veel teisi kõrvaltoimeid. Kuna riske on hinnatud süsteemse kasutamise järgi, siis ei ole teada, kuivõrd see on kohaldatav paiksele ravile:

- Sapipõiehaigus.
- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: kloasm, multiformne erüteem, nodoosne erüteem, vaskulaarne purpur.
- Võimalik dementsus üle 65-aastastel (vt lõik 4.4).

#### **Süsteemse HARiga seostatud ravimrühma toimed**

Allpool loetletud riske on seostatud süsteemse HARiga ja need on vähem omased östrogeeni sisaldavatele vaginaalselt manustatavatele ravimitele, mille korral östrogeeni plasmakontsentratsioon jääb normaalsele postmenopausile omastesse piiridesse.

### **Rinnanäärmevähi tekkerisk**

Kuni kahekordne riski suurenemine on leitud rohkem kui 5 aastat kombineeritud östrogeen-progestageenravi saanud naistel. Ainult östrogeenravi kasutajatel on igasugune risk oluliselt madalam, kui östrogeen-progestageeni kombinatsiooni kasutajatel. Riski tase sõltub kasutamise kestusest (vt lõik 4.4).

Suurima randomiseeritud platseebokontrollitud uuringu (*WHI-Study*) ja suurima epidemioloogilise uuringu (*MWS*) tulemused on esitatud allpool.

### **Million Women Study – eeldatav rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5-aastast kasutamist**

| Vanusevahemik (aastad)                | Esinemissagedus 1000 mittekasutaja kohta 5 aasta jooksul* | Riski suhe ja 95% CI** | Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% CI) |
|---------------------------------------|---|------------------------|--|
| <b>Ainult östrogeeni sisaldav HAR</b> |   |                        |  |
| 50...65                               | 9...12  | 1,2                    | 1...2 (0...3)  |

\* Lähteväärtuse esinemissagedus arenenud riikides

\*\* Üldine riski suhe. Riski suhe ei ole püsiväärtus, vaid suureneb kasutamise kestusega.

Märkus: Kuna rinnanäärmevähi esinemissagedus erineb EL riikides, muutub rinnanäärmevähi lisajuhtude arv samuti proportsionaalselt.

### **US WHI uuringud – rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5-aastast kasutamist**

| Vanusevahemik (aastad)      | Esinemissagedus 1000 mittekasutaja kohta 5 aasta jooksul | Riski suhe ja 95% CI | Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% CI) |
|-----------------------------|--|----------------------|--|
| <b>CEE ainult östrogeen</b> |  |                      |  |
| 50...79                     | 21   | 0,8 (0,7...1,0)      | -4 (-6...0)*   |

\* WHI uuringus emakata naised, kellel rinnanäärmevähi tekkerisk ei suurenenud.

### **Munasarjavähi tekkerisk**

Süsteemse HARi kasutamist on seostatud veidi suurenenud munasarjavähi diagnoosimise riskiga (vt lõik 4.4).

Metaanalüüs, mis hõlmas 52 epidemioloogilist uuringut, näitas munasarjavähi suuremat riski käesoleval ajal süsteemset HARi kasutavatel naistel võrreldes naistega, kes ei ole kunagi HARi kasutanud (RR 1,43; 95% usaldusvahemik 1,31–1,56). 50...54-aastastel naistel, kes on kasutanud HARi 5 aastat, tähendab see ligikaudu üht munasarjavähi lisajuhtu 2000 kasutaja kohta. 50...54-aastastel naistel, kes ei kasuta HARi, diagnoositakse 5-aastase perioodi vältel munasarjavähk ligikaudu kahel naisel 2000-st.

### **Venoosse trombemboolia tekkerisk**

Süsteemset HARi seostatakse venoosse trombemboolia (VTE) 1,3...3-kordse suhtelise riski suurenemisega, sh süvaveenide tromboos või kopsuemboolia. Selliste juhtude esinemissagedus on tõenäolisem HARi kasutamise esimesel aastal (vt lõik 4.4). WHI uuringu tulemused on esitatud allpool:

### WHI uuringud – VTE lisarisk pärast 5-aastast kasutamist

| Vanusevahemik (aastad)             | Esinemissagedus 1000 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul | Riski suhe ja 95% CI | Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta |
|------------------------------------|--|----------------------|-----------------------------------|
| <b>Suukaudne ainult östrogeen*</b> |  |                      |                                   |
| 50...59                            | 7  | 1,2 (0,6...2,4)      | 1 (-3...10)                       |

\* Uuring emakata naistel

### Isheemilise insuldi tekkerisk

Süsteemse HARi kasutamist on seostatud isheemilise insuldi suhtelise riski 1,5-kordse suurenemisega. Hemorraagilise insuldi tekkerisk ei ole suurenenud HARi kasutamise ajal.

Suhteline risk ei sõltu vanusest ega kasutamise kestusest, kuid riski lähteväärtus on selgelt vanusest sõltuv. HARi kasutataval naistel suureneb üldine insuldi tekkerisk vanuse suurenedes (vt lõik 4.4).

### WHI kombineeritud uuringud – isheemilise insuldi\* lisarisk 5-aastase kasutamise jooksul

| Vanusevahemik (aastad) | Esinemissagedus 1000 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul | Riski suhe ja 95% CI | Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% CI) |
|------------------------|--|----------------------|--|
| 50...59                | 8  | 1,3 (1,1...1,6)      | 3 (1...5)  |

\* Isheemilist ja hemorraagilist insulti ei eristatud.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Vagifem on ette nähtud vaginaalseks kasutamiseks ja östradiooli annus on väga madal. Üleannustamine on seega ebatõenäoline, aga kui see juhtub, on ravi sümptomaatiline.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: looduslikud ja poolsünteetilised östrogeenid  
ATC-kood: G03CA03

Toimeaine, sünteetiline 17 $\beta$ -östradiool, on keemiliselt ja bioloogiliselt identne inimese endogeense östradiooliga.

Endogeenne 17 $\beta$ -östradiool kutsus esile ja säilitab naise primaarseid ja sekundaarseid sootunnuseid. 17 $\beta$ -östradioli bioloogiline toime realiseerub mitmete spetsiifiliste östrogeeniretseptorite kaudu. Steroidi retseptorkompleks seotakse raku DNA-ga ja see kutsus esile spetsiifiliste valkude sünteesi.

Tupeepiteeli valmimine sõltub östrogeenidest. Östrogeenid suurendavad pindmiste ja intermediaalsete rakkude arvu ja vähendavad basaalrakkude arvu tupes.



Östrogeenid hoiavad tupesise pH-taseme madala (4,5) ning see hõlbustab normaalse bakteriaalse floora domineerimist.

Vaginaalse östrogeeni puudulikkuse sümptomite ravi: vaginaalselt manustatud östrogeenid leevendavad postmenopausis naistel östrogeenide puudusest tingitud vaginaalse atroofia sümptome.

Vagifem 10 mikrogrammi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks postmenopausaalse atroofilise vaginiidi sümptomite ravis viidi läbi 12-kuuline topeltpime randomiseeritud paralleelsete rühmade platseeboga kontrollitud mitmekeskuseline uuring.

Võrreldes platseeboga ilmnis pärast 12-nädalast ravi märkimisväärne paranemine kolmes algselt püstitatud eesmärgis: tupe küpsuse indeks ja väärtus (*Vaginal Maturation Index and Value*), tupe pH normaliseerumine ning uuringus osalenute jaoks kõige tüütumateks hinnatud mõõdukate/tugevate urogenitaalsümptomite leevenemine.

Vagifem 10 mikrogrammi endometriaalset ohutust hinnati nii ülalmainitud uuringus kui ka ühes teises avatud mitmekeskuselises uuringus. 386 naiselt võeti endomeetriumi biopsia uuringu alguses ja pärast 52-nädalast ravi. Hüperplaasia ja/või kartsinoomi esinemissagedus oli 0,52% (95% CI 0,06%, 1,86%, mis näitab, et tekkerisk ei suurenenud.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### *Imendumine*

Östrogeenid imenduvad hästi läbi naha, limaskestade ja seedetraktist. Vaginaalse manustamisega välditakse östradioli esmast metabolismi.

Et hinnata östradioli süsteemse imendumise ulatust Vagifem 10-mikrogrammistest tablettidest, korraldati ühes meditsiinikeskuses paralleelrühmade 12-nädalane randomiseeritud avatud mitmeannuseline uuring. Uuringus osalejad randomiseeriti 1:1 saamaks 10 mikrogrammi või 25 mikrogrammi Vagifem tabletti. Määrati östradioli (E2), östrooni (E1) ja östroonsulfaadi (E1S) tase. Plasma E2 AUC<sub>(0-24)</sub> tasemed suurenesid peaaegu proportsionaalselt pärast 10 mikrogrammi ja 25 mikrogrammi Vagifem'i manustamist. AUC<sub>(0-24)</sub> näitas algtasemega võrreldes kõrgemaid süsteemse östradioli tasemeid 10 mikrogrammi E2 tableti kasutamisel ravi 1., 14. ja 83. päeval, mis oli statistiliselt oluline ravi 1. ja 14. päeval (vt tabel 1). Siiski jäi plasma E2 keskmine kontsentratsioon (C<sub>ave(0-24)</sub>) kõigil määratud päevadel normaalsele postmenopausaalsele tasemele kõigil uuringus osalenutel. 82. ja 83. päeva andmed näitavad võrdlusalusega võrreldes, et säilitusannuse manustamine kaks korda nädalas ei põhjusta kumulatiivset toimet.

**Tabel 1 Farmakokineetiliste parameetrite väärtused plasma östradioli (E2) kontsentratsioonist:**

|         | Vagifem 10 mikrogrammi                               |   |
|---------|--|---|
|         | AUC <sub>(0-24)</sub><br>pg.h/ml<br>(geom. keskmine) | C <sub>ave(0-24)</sub><br>pg/ml<br>(geom. keskmine) |
| Päev –1 | 75,65  | 3,15  |
| Päev 1  | 225,35   | 9,39  |
| Päev 14 | 157,47   | 6,56  |
| Päev 82 | 44,95  | 1,87  |
| Päev 83 | 111,41   | 4,64  |

Pärast 12-nädalast Vagifem 10 mikrogrammi manustamist ei ületanud östrooni ja östroonsulfaadi tasemed algtasemeid, st ei esinenud östrooni või östroonsulfaadi akumulatsiooni.

### *Jaotumine*

Eksogeensete östrogeenide jaotumine on sarnane endogeensetele östrogeenidele. Östrogeenid on jaotunud organismis laialdaselt ning üldiselt on nende kontsentratsioon kõrgem suguhormoonide sihtorganites. Östrogeenid ringlevad veres suurel määral seotuna suguhormooni siduva globuliini (SHBG) ja albumiiniga.

### *Biotransformatsioon*

Eksogeensed östrogeenid metaboliseeritakse sarnaselt endogeensetele östrogeenidele. Metaboolne transformatsioon toimub peamiselt maksas. Östradiool konverteeritakse tagasi östrooniks ning mõlemad võivad konverteeruda östriooliks, mis on peamine uriiniga väljutatav metaboliit. Postmenopausis naistel ringlevad östrogeenid organismis peamiselt sulfaatidena, eriti östroonsulfaadina, mis moodustab ringleva reservuaari enam aktiivsete östrogeenide tekkeks.

### *Eritumine*

Östradiool, östroon ja östriool eritatakse esmaselt uriini glükuroniidide ja sulfaatidena.

### *Patsientide eripopulatsioonid*

Vagifem 10 mikrogrammi ravi käigus toimuva östradiooli süsteemse imendumise ulatust on uuritud ainult postmenopausis 60...70-aastastel naistel (keskmine vanus 65,4).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

17 $\beta$ -östradiool on hästituntud aine. Mittekliinilised uuringud ei ole andnud kliinilise ohutuse kohta lisainformatsiooni, mida ei ole selles ravimi omaduste kokkuvõttes juba mainitud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

hüpromelloos  
laktoosmonohüdraat  
maisitärklis  
magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

hüpromelloos  
makrogool 6000

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Mitte hoida külmkapis.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Iga tablett asub eraldi ühekordse kasutusega polüetüleen-/polüpropüleenaplikaatoris. Aplikaatorid on eraldi pakitud PVC/alumiiniumfooliumist pakendisse.

18 vaginaaltabletti koos aplikaatoritega.  
24 vaginaaltabletti koos aplikaatoritega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

17β-estradiool on eeldatavalt ohtlik veekeskkonnale, eriti kalapopulatsioonidele.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Taani

#### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

676710

#### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.03.2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.02.2015

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

oktoober 2018