

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vagifem, 10 mikrogramów, tabletki dopochwowe

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dopochwowa zawiera: estradiol półwodny w ilości odpowiadającej 10 mikrogramom estradiolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dopochwowa.

Biała, powlekana, dwuwypukła tabletki z wytłoczonym napisem NOVO 278 z jednej strony, o średnicy 6 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zanikowego zapalenia pochwy spowodowanego niedoborem estrogenów u kobiet w okresie pomenopauzalnym (patrz punkt 5.1).

Doświadczenie w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Vagifem jest podawany dopochwowo w miejscowym leczeniu estrogenowym z użyciem aplikatora.

Dawka początkowa: jedna tabletki dopochwowa raz na dobę przez dwa tygodnie.

Dawka podtrzymująca: jedna tabletki dopochwowa dwa razy w tygodniu.

Leczenie może być rozpoczęte w dowolnym dniu.

Jeśli dawka została pominięta, należy ją przyjąć tak szybko, jak to jest możliwe. Należy unikać stosowania podwójnej dawki.

Rozpoczęcie oraz kontynuacja leczenia objawów pomenopauzalnych powinny przebiegać z zastosowaniem najmniejszej skutecznej dawki w możliwie najkrótszym czasie (patrz także punkt 4.4).

W przypadku stosowania produktów leczniczych, takich jak Vagifem, zawierających estrogen do stosowania dopochwowego, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen **pozostaje w zakresie** odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego, dodatkowe stosowanie progestagenu nie jest zalecane (patrz także punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”, „Hiperplazja i rak endometrium”).

Produkt Vagifem może być stosowany zarówno u kobiet z zachowaną macicą, jak i u kobiet po histerektomii.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Vagifem powinny zostać wyleczone wszystkie zakażenia pochwy.

### Sposób podawania

1. Otworzyć opakowanie od strony tłoczka.
2. Wprowadzić aplikator do pochwy do momentu, aż będzie wyczuwalny opór (8-10 cm).
3. Uwolnić tabletkę poprzez naciśnięcie tłoczka.
4. Usunąć aplikator i wyrzucić go.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie raka piersi
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie estrogenozależnych guzów złośliwych (np. rak endometrium)
- Niezdiagnozowane krwawienia z narządów płciowych
- Nieleczona hiperplazja endometrium
- Przebyta lub czynna idiopatyczna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- Rozpoznane zaburzenia ze skłonnością do zakrzepicy (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4)
- Czynna lub przebyta niedawno choroba zakrzepowo-zatorowa naczyń tętniczych (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego)
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby występująca w przeszłości, o ile wyniki prób wątrobowych nie wróciły do wartości prawidłowych
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Porfiria.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W leczeniu objawów pomenopauzalnych hormonalna terapia zastępcza (HTZ) powinna być stosowana jedynie w przypadku występowania objawów mających negatywny wpływ na jakość życia pacjentki. We wszystkich przypadkach należy przeprowadzić dokładną ocenę korzyści do ryzyka przynajmniej raz w roku i kontynuować HTZ tak długo, jak korzyści z leczenia przewyższają ryzyko związane z jej stosowaniem.

#### Badania lekarskie/badania kontrolne

Przed rozpoczęciem lub ponownym włączeniem leczenia hormonalnego należy zebrać pełen wywiad lekarski, w tym wywiad rodzinny. Badanie fizykalne (w tym badanie narządów miednicy i piersi) powinno być wykonywane z uwzględnieniem informacji zebranych podczas wywiadu oraz przeciwwskazań i ostrzeżeń dotyczących stosowania. W trakcie leczenia należy przeprowadzać okresowe badania lekarskie, dostosowując ich częstość i rodzaj do konkretnego przypadku. Kobiety powinny zostać poinformowane o konieczności powiadomienia lekarza lub pielęgniarki o wystąpieniu jakichkolwiek zmian w piersiach (patrz „Rak piersi” poniżej). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednią diagnostykę obrazową np. mammografię, należy przeprowadzać według ogólnie przyjętego schematu badań przesiewowych dostosowując go do indywidualnych potrzeb.

Profil farmakokinetyczny produktu Vagifem wskazuje na bardzo małe wchłanianie ogólnoustrojowe estradiolu podczas leczenia (patrz punkt 5.2), które powinno być wzięte pod uwagę przed rozpoczęciem stosowania HTZ, zwłaszcza w przypadku długoterminowego lub ponownego stosowania tego produktu.

#### Stany wymagające szczególnej uwagi

Jeśli którykolwiek z niżej wymienionych stanów występuje u pacjentki obecnie, występował w przeszłości i (lub) nasilił się w okresie ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego, pacjentka wymaga wnikliwej obserwacji. Należy wziąć pod uwagę poniżej wymienione stany, które mogą wystąpić ponownie lub nasilić się w trakcie leczenia estrogenami:

- mięśniaki gładkokomórkowe (włókniakomięśniaki macicy) lub endometrioza;
- czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej (patrz poniżej);

- czynniki ryzyka guzów estrogenozależnych, np. występowanie raka piersi u krewnych pierwszego stopnia;
- nadciśnienie tętnicze;
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby);
- cukrzyca z lub bez powikłań naczyniowych;
- kamica żółciowa;
- migrena lub (silne) bóle głowy;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz poniżej);
- padaczka;
- astma;
- otoskleroza.

Podczas leczenia profil farmakokinetyczny produktu Vagifem wskazuje na bardzo małe wchłanianie ogólnoustrojowe estradiolu (patrz punkt 5.2). Dlatego też ponowne wystąpienie lub nasilenie się wyżej wymienionych stanów jest mniej prawdopodobne niż podczas ogólnoustrojowego stosowania estrogenów.

#### Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy przerwać w wypadku stwierdzenia przeciwwskazań oraz w następujących przypadkach:

- żółtaczkę lub pogorszenie czynności wątroby;
- istotny wzrost ciśnienia tętniczego krwi;
- napady bólów głowy o charakterze migrenowym;
- ciąża.

#### Hiperplazja i rak endometrium

Kobiety z zachowaną macicą i nieprawidłowymi krwawieniami o nieznannej etiologii oraz kobiety z zachowaną macicą, które wcześniej były leczone estrogenami w monoterapii, przed rozpoczęciem leczenia produktem Vagifem powinny być dokładnie zbadane w celu wykluczenia hiperstymulacji/nowotworu złośliwego endometrium.

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko wystąpienia hiperplazji i raka endometrium zwiększa się w przypadku ogólnoustrojowego stosowania estrogenów w monoterapii przez dłuższy czas.

W przypadku stosowania produktów leczniczych, takich jak Vagifem, zawierających estrogen do stosowania dopochwowego, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego, dodatkowe stosowanie progestagenu nie jest zalecane.

W trakcie leczenia produktem Vagifem, u niektórych pacjentek może się on wchłaniać w niewielkim stopniu ogólnoustrojowo, szczególnie podczas pierwszych dwóch tygodni podawania leku raz na dobę. Jednakże, średnie stężenia ( $C_{sr(0-24)}$ ) E2 w osoczu krwi mieściły się w zakresie wartości prawidłowych dla okresu pomenopauzalnego we wszystkich obserwowanych dniach u wszystkich pacjentek (patrz punkt 5.2).

Bezpieczeństwo endometrium w przypadku długoterminowego (dłużej niż jeden rok) lub ponownego stosowania miejscowego estrogenu dopochwowo jest nieokreślone. Dlatego też, w przypadku ponownego zastosowania produktu, leczenie powinno być kontrolowane przynajmniej raz w roku, ze zwróceniem szczególnej uwagi na jakiegokolwiek objawy hiperplazji lub raka endometrium.

Zgodnie z ogólną zasadą terapia zastępcza estrogenem nie powinna być stosowana dłużej niż jeden rok bez wykonania dodatkowego badania lekarskiego, w tym badania ginekologicznego. Jeśli w dowolnym momencie leczenia pojawi się krwawienie lub plamienie, przyczynę należy zdiagnozować. Może to oznaczać konieczność wykonania biopsji endometrium w celu wykluczenia nowotworu złośliwego endometrium. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia krwawień lub plamień podczas leczenia produktem Vagifem.

Stymulacja estrogenami stosowanymi w monoterapii może prowadzić do zmian przednowotworowych lub nowotworowych w przetrwałych ogniskach endometriozy. Dlatego też zaleca się szczególną ostrożność podczas stosowania leku u kobiet po histerektomii wykonanej z powodu endometriozy, w szczególności, jeśli przetrwały u nich ogniska endometriozy.

*Opisane zagrożenia są związane z **ogólnoustrojowym** stosowaniem HTZ i w mniejszym stopniu dotyczą produktów leczniczych zawierających estrogen do stosowania dopochwowego, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen **pozostaje w zakresie** odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego. Zagrożenia te należy jednak uwzględnić w przypadku długotrwałego lub wielokrotnego stosowania tego produktu leczniczego.*

### Rak piersi

Dane epidemiologiczne z szeroko zakrojonej metaanalizy nie wskazują na ryzyko raka piersi u kobiet bez tej choroby w wywiadzie, przyjmujących małe dawki estrogenów stosowanych dopochwowo. Nie wiadomo, czy małe dawki estrogenów stosowanych dopochwowo zwiększają prawdopodobieństwo wznowy raka piersi.

### Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących wyłącznie estrogenową HTZ ogólnoustrojowo.

### Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego typu zaburzeń jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).

U pacjentek z rozpoznaną skłonnością do zakrzepicy istnieje większe ryzyko wystąpienia ŻChZZ, a stosowanie HTZ może zwiększyć to ryzyko. U tych pacjentek HTZ jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Uznane czynniki ryzyka ŻChZZ to: ogólnoustrojowe stosowanie estrogenów, starszy wiek, duże zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała, WMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), ciąża/okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) i nowotwór. Nie ma zgodnego poglądu o możliwym wpływie zylaków na ŻChZZ.

Tak jak u wszystkich pacjentek w okresie pooperacyjnym należy rozważyć zastosowanie leczenia profilaktycznego w celu zapobiegania ŻChZZ. Zaleca się okresowe odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed operacją w przypadku, gdy długotrwałe unieruchomienie jest związane z planową operacją. Leczenia nie należy wznawiać do czasu, aż pacjentka odzyska pełną zdolność ruchową.

U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, ale z zakrzepicą w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia w młodym wieku, może zostać zaproponowane badanie przesiewowe po starannym rozważeniu jego ograniczeń (jedynie część zaburzeń o typie skłonności do zakrzepicy jest wykrywana w czasie badania przesiewowego).

HTZ jest przeciwwskazana jeśli zidentyfikowano zaburzenie o typie skłonności do zakrzepicy, inne niż zakrzepica u członków rodziny lub, jeśli zaburzenie jest ciężkie (np. niedobory antytrombiny, białka S lub białka C, lub łączne występowanie tych zaburzeń).

U kobiet stosujących przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe konieczne jest dokładne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka zastosowania HTZ.

Jeśli ŻChZZ rozwinie się po rozpoczęciu leczenia, lek należy odstawić. Należy poinformować pacjentki o konieczności natychmiastowego kontaktu z lekarzem w przypadku podejrzenia objawów mogących świadczyć o chorobie zakrzepowo-zatorowej (np. bolesny obrzęk nóg, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

### Choroba naczyń wieńcowych

Na podstawie danych z randomizowanych badań z grupą kontrolną wykazano brak zwiększenia ryzyka wystąpienia choroby naczyń wieńcowych u kobiet po histerektomii stosujących **ogólnoustrojową** terapię wyłącznie estrogenami.

### Udar niedokrwienny

**Ogólnoustrojowa** terapia wyłącznie estrogenami związana jest z 1,5-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. Względne ryzyko nie ulega zmianie wraz z wiekiem lub czasem od wystąpienia menopauzy. Jednakże, w związku z tym, że ryzyko wystąpienia udaru mózgu jest silnie związane z wiekiem, całkowite ryzyko wystąpienia udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

### Inne schorzenia

Stosowanie estrogenów może powodować retencję płynów i dlatego pacjentki z chorobami serca lub nerek należy dokładnie obserwować.

Kobiety z występującą wcześniej hipertrójglicydemią powinny być ściśle monitorowane podczas stosowania estrogenów lub preparatów złożonych w HTZ z uwagi na rzadkie przypadki znacznie zwiększonego stężenia trójglicerydów w osoczu, które może prowadzić do zapalenia trzustki, stwierdzonego w tej grupie pacjentek.

Estrogeny egzogenne mogą wywoływać albo zaostrzać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Estrogeny powodują zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormon tarczycy (TBG). Prowadzi to do zwiększenia całkowitego stężenia wolnego (niezwiązanego) hormonu tarczycy, mierzonego za pomocą takich parametrów jak jod związany z białkiem (PBI), stężenie T4 (oceniane metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) lub T3 (oceniane metodą radioimmunologiczną). Wychwył T3 na żywicy jest zmniejszony, co odzwierciedla zwiększenie TBG. Stężenie niezwiązanego T3 i T4 pozostaje bez zmian. Zwiększenie stężenia w osoczu innych białek wiążących, np. globuliny wiążącej kortykostroidy (ang. Corticoid binding globulin, CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. sex-hormone-binding globuline, SHBG), prowadzi do zwiększenia, odpowiednio, stężenia wolnych kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenie niezwiązanych lub czynnych biologicznie hormonów pozostaje bez zmian. Stężenie innych białek osocza może być zwiększone (substraty układu angiotensynogen/renina,  $\alpha$ -1-antytrypsyna, ceruloplazmina).

Minimalne ogólnoustrojowe wchłanianie estradiolu podczas podawania miejscowego, dopochwowo (patrz punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”) prawdopodobnie skutkuje mniejszym wpływem na wiążące białka osocza w porównaniu z ogólnoustrojowym stosowaniem hormonów.

HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Dane pochodzące z badania WHI wskazują na to, że istnieje zwiększone ryzyko demencji u kobiet rozpoczynających ciągłą terapię złożoną lub wyłącznie estrogenową HTZ w wieku powyżej 65 lat.

Zastosowanie dopochwowego aplikatora może spowodować niewielkie miejscowe uszkodzenie, szczególnie u kobiet z ciężkimi zmianami zanikowymi pochwy.

Dowody odnośnie ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Z powodu niskiego poziomu całkowitego ryzyka u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka może być u nich bardziej korzystny niż u starszych kobiet.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W związku z dopochwową drogą podania produktu leczniczego Vagifem oraz niewielkim wchłanianiem ogólnoustrojowym jest mało prawdopodobne, że ten produkt leczniczy spowoduje wystąpienie klinicznie istotnych interakcji leków. Należy jednak wziąć pod uwagę interakcje z innymi miejscowymi metodami leczenia stosowanymi dopochwowo.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu Vagifem jest niewskazane w ciąży. Jeśli w trakcie stosowania produktu Vagifem zostanie stwierdzona ciąża, leczenie należy natychmiast przerwać. Wyniki większości aktualnych badań epidemiologicznych, w których doszło do nieumyślnego narażenia płodu na działanie estrogenów wskazują na brak działania teratogennego lub toksycznego na płód.

#### Karmienie piersią

Stosowanie produktu Vagifem nie jest wskazane w czasie karmienia piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest znany wpływ produktu Vagifem na prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych

W badaniach klinicznych z udziałem ponad 673 pacjentek stosujących produkt Vagifem 10 mikrogramów u ponad 497 pacjentek zastosowano leczenie trwające do 52 tygodni.

Podczas leczenia produktem Vagifem 10 mikrogramów bardzo rzadko zgłaszano (tj. z porównywalnie małą częstością, jak przy podawaniu placebo) działania niepożądane zależne od estrogenu, takie jak ból piersi, obrzęki obwodowe i krwawienia pomenopauzalne. Nawet, jeśli się pojawiły, najczęściej występowały tylko w początkowym okresie leczenia. Poniżej wymieniono działania niepożądane występujące częściej u pacjentek leczonych produktem Vagifem 10 mikrogramów niż u pacjentek, którym podawano placebo, i które mogą być związane z leczeniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często ≥1/100 do &lt;1/10</b>	<b>Niezbýt często ≥1/1 000 do &lt;1/100</b>	<b>Rzadko ≥1/10 000 do &lt;1/1 000</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		grzybicze zapalenie sromu i pochwy	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	ból głowy		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	ból brzucha	nudności	

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często ≥1/100 do &lt;1/10</b>	<b>Niezbyt często ≥1/1 000 do &lt;1/100</b>	<b>Rzadko ≥1/10 000 do &lt;1/1 000</b>
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	krwawienie z dróg rodnych, upławy lub odczuwalny dyskomfort w obrębie pochwy		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		wysypka	
<b>Badania diagnostyczne</b>		zwiększenie masy ciała	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze	

#### Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Poza działaniami niepożądanymi wymienionymi powyżej, poniższe działania niepożądane były zgłaszane przez pacjentki leczone produktem Vagifem 25 mikrogramów i zostały uznane za potencjalnie związane z leczeniem. Spontaniczne reakcje niepożądane były zgłaszane bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentko-lat):

- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): rak piersi, rak endometrium;
- zaburzenia układu immunologicznego: uogólnione reakcje nadwrażliwości (np. reakcje anafilaktyczne/wstrząs anafilaktyczny);
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: retencja płynów;
- zaburzenia psychiczne: bezsenność;
- zaburzenia układu nerwowego: nasilenie migreny;
- zaburzenia naczyniowe: zakrzepica żył głębokich;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: pokrzywka, wysypka rumieniowa, swędząca wysypka, świąd narządów płciowych;
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi: hiperplazja endometrium, podrażnienie pochwy, ból pochwy, pochwica, owrzodzenia pochwy;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: brak skuteczności leku;
- badania diagnostyczne: zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia estrogenu we krwi.

Inne działania niepożądane były zgłaszane w związku z **ogólnoustrojowym** stosowaniem estrogenów/progestagenów. Ponieważ ryzyko oszacowano na podstawie ogólnoustrojowej ekspozycji, nie wiadomo w jakim stopniu dotyczy ono stosowania miejscowego:

- kamica żółciowa;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, choroba Schönleina-Henocha;
- prawdopodobna demencja w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

#### **Efekt klasy związany z ogólnoustrojową HTZ**

*Opisane zagrożenia są związane z ogólnoustrojowym stosowaniem HTZ i w mniejszym stopniu dotyczą produktów leczniczych zawierających estrogen do stosowania dopochwowego, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego.*

#### **Nowotwór jajnika**



Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących ogólnoustrojową HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosujących HTZ przez 5 lat może wystąpić 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

### **Ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Wyniki badania WHI przedstawiono poniżej.

#### **Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia ŻChZZ po 5 latach stosowania HTZ**

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w czasie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ
<b>doustna wyłącznie estrogenowa*</b>			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

\* Badanie u kobiet bez zachowanej macicy.

### **Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego**

Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ jest związane z 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego nie jest zwiększone podczas stosowania HTZ.

Względne ryzyko nie zależy od wieku czy czasu stosowania HTZ. Jednakże, wyjściowe ryzyko wystąpienia udaru jest silnie związane z wiekiem. Całkowite ryzyko wystąpienia udaru u kobiet stosujących HTZ zwiększa się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

#### **Połączone badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego\* po 5 latach stosowania HTZ**

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w czasie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w czasie 5 lat
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\* Nie różnicowano między udarem niedokrwiennym i krwotocznym.

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Produkt Vagifem jest przeznaczony do stosowania dopochwowego, a zawarta w nim dawka estradiolu jest bardzo mała. Dlatego przedawkowanie jest mało prawdopodobne, ale gdyby jednak doszło do przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Estrogeny naturalne i półsyntetyczne, proste.  
Kod ATC: G03C A03

Substancja czynna, syntetyczny 17 $\beta$ -estradiol jest identyczny pod względem chemicznym i biologicznym z ludzkim endogennym estradiolem.

Endogenny 17 $\beta$ -estradiol wpływa na rozwój i zachowanie pierwszo- i drugorzędowych żeńskich cech płciowych. Działanie biologiczne 17 $\beta$ -estradiolu odbywa się za pośrednictwem szeregu swoistych receptorów estrogenowych. Kompleks receptor-hormon steroidowy przyłącza się do komórkowego DNA i indukuje syntezę specyficznych białek.

Dojrzewanie komórek nabłonka pochwy jest zależne od estrogenów. Estrogeny powodują zwiększenie liczby komórek w warstwie powierzchniowej i pośredniej oraz zmniejszenie liczby komórek warstwy podstawnej w wymazie z pochwy.

Estrogeny utrzymują pH w pochwie na prawidłowym poziomie (4,5) co zapewnia prawidłową florę bakteryjną pochwy.

Leczenie objawów niedoboru estrogenów dotyczących pochwy: estrogeny stosowane dopochwowo łagodzą objawy zanikowego zapalenia pochwy spowodowanego niedoborem estrogenów u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Przeprowadzono 12-miesięczne, wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie w grupach równoległych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Vagifem 10 mikrogramów w leczeniu objawów pomenopauzalnego zanikowego zapalenia pochwy.

Po 12 tygodniach stosowania leku Vagifem 10 mikrogramów, na podstawie zaobserwowanych zmian w stosunku do stanu wyjściowego w porównaniu z placebo, stwierdzono znamienne poprawę w zakresie trzech głównych punktów końcowych: wskaźnika dojrzewania i wartości komórek nabłonka pochwy, normalizacji pH pochwy oraz złagodzenia umiarkowanego lub silnie nasilonych objawów ze strony układu moczowo-płciowego uznanych przez pacjentki za najbardziej kłopotliwe.

Bezpieczeństwo stosowania leku Vagifem 10 mikrogramów dla endometrium oceniano we wspomnianym wyżej badaniu, a także w drugim otwartym badaniu wielośrodkowym. Biopsję endometrium na początku i na końcu 52-tygodniowego okresu leczenia wykonano łącznie u 386 kobiet. Częstość występowania zmian hiperplastycznych i (lub) rakowych wyniosła 0,52% (95% CI: 0,06–1,86%), co wskazuje na brak zwiększonego ryzyka stosowania tego leku.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### *Wchłanianie*

Estrogeny dobrze wchłaniają się przez skórę, błony śluzowe i z przewodu pokarmowego. Po podaniu dopochwowo estradiol nie podlega efektowi pierwszego przejścia.

Trwające 12 tygodni, jednośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie z zastosowaniem wielokrotnej dawki i metody grup równoległych zostało przeprowadzone w celu oceny stopnia ogólnoustrojowego wchłaniania estradiolu z tabletki Vagifem 10 mikrogramów. Uczestniczki badania zostały poddane randomizacji w proporcji 1:1 i zostały przypisane do grupy otrzymującej 10 mikrogramów lub do grupy otrzymującej 25 mikrogramów leku Vagifem. Oceniano stężenia estradiolu (E2), estronu (E1) i siarczanu estronu (E1S) w osoczu krwi.  $AUC_{(0-24)}$  dla stężeń E2 w osoczu krwi zwiększyło się proporcjonalnie po podaniu leku Vagifem 10 mikrogramów i 25 mikrogramów. Parametr  $AUC_{(0-24)}$  wskazywał na większe stężenia estradiolu w organizmie dla tabletki 10 mikrogramów (E2) w dniach 1, 14 i 83 w porównaniu z wynikami uzyskanymi w momencie rozpoczynania badania, przy czym różnica ta była istotna statystycznie w dniach 1 i 14 (patrz tabela 1). Jednak, u wszystkich uczestniczek badania średnie stężenia E2 w osoczu krwi ( $C_{sr(0-24)}$ ) we wszystkich dniach, w których prowadzona była ocena mieściły się w granicach wartości prawidłowych u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Dane z dni 82 i 83 w porównaniu z dniem rozpoczęcia badania wykazują, że podczas leczenia podtrzymującego polegającego na podawaniu leku dwa razy na tydzień, nie występuje jego kumulacja.

**Tabela 1 Wartości parametrów farmakokinetycznych ze stężeń estradiolu (E2) w osoczu krwi**

<b>Vagifem 10 mikrogramów</b>		
	$AUC_{(0-24)}$ pg.h/ml (śr. geom.)	$C_{sr(0-24)}$ pg/ml (śr. geom.)
dzień -1	75,65	3,15
dzień 1	225,35	9,39
dzień 14	157,47	6,56
dzień 82	44,95	1,87
dzień 83	111,41	4,64

Stężenia estronu i siarczanu estronu obserwowane po 12 tygodniach podawania leku Vagifem 10 mikrogramów nie przekraczały wartości uzyskanych w momencie rozpoczynania badania, tj. nie stwierdzono efektu kumulacji estronu i siarczanu estronu.

#### *Dystrybucja*

Dystrybucja estrogenów egzogennych jest podobna do dystrybucji estrogenów endogennych. Estrogeny ulegają dystrybucji w całym organizmie, a ich duże stężenia są stwierdzane w narządach docelowych działania hormonów płciowych. Większość estrogenów krążących we krwi jest związana z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) i albuminami.

#### *Metabolizm*

Estrogeny egzogenne są metabolizowane w ten sam sposób, co estrogeny endogenne. Przemiany metaboliczne estrogenów odbywają się głównie w wątrobie. Estradiol ulega odwracalnej przemianie do estronu, a oba te hormony mogą następnie ulegać przemianie do estriolu, który jest głównym metabolitem estrogenów stwierdzanym w moczu. U kobiet po menopauzie znaczna część krążących we krwi estrogenów znajduje się w postaci siarczanów powstałych w wyniku reakcji sprzęgania (szczególnie w dużych ilościach występuje siarczan estronu) – pula ta stanowi krążący rezerwuuar substratów wykorzystywanych do tworzenia aktywniejszych biologicznie estrogenów.

#### *Eliminacja*

Estradiol, estron i estriol wydalane są z moczem w postaci nieskoniugowanej i w postaci glukuronidów i siarczanów.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

Zakres wchłaniania ogólnoustrojowego estradiolu podczas stosowania leku Vagifem 10 mikrogramów oceniano jedynie u kobiet po menopauzie w wieku 60–70 lat (średnia wieku 65,4 lat).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

17 $\beta$ -estradiol jest dobrze znaną substancją. Przeprowadzone badania niekliniczne nie wniosły dodatkowych informacji o znaczeniu klinicznym, niż te wymienione w pozostałych punktach ChPL.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Makrogol 6000

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w lodówce.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Każda tabletką znajduje się w jednorazowym aplikatorze wykonanym z polietylenu/polipropylenu. Aplikatory są zapakowane w osobne blistry wykonane z folii PVC/Aluminium umieszczone w tekturowym pudełku.

18 tabletek dopochwowych z aplikatorami.

24 tabletki dopochwowe z aplikatorami.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

17 $\beta$ -estradiol może stwarzać zagrożenie dla środowiska wodnego, zwłaszcza dla populacji ryb.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

17259

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2010 roku  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2015 roku

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07/2022

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**