

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

## VAGIFEM

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vagifem 25 µg κολπικά δισκία επικαλυμμένα με υμένιο

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε κολπικό δισκίο περιέχει:

Estradiol hemihydrate ισοδύναμη με estradiol 25 µg.

Έκδοχα:

Για πλήρη λίστα των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κολπικό δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο, το οποίο περιέχεται μέσα σε μία αναλώσιμη συσκευή χορήγησης μίας χρήσεως.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης για την αντιμετώπιση της κολπικής ατροφίας που οφείλεται σε ανεπάρκεια οιστρογόνων.

Έως τώρα υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη θεραπεία γυναικών ηλικίας άνω των 65 ετών.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### 4.2.1 Δοσολογία

Το Vagifem εφαρμόζεται ενδοκολπικά με τη βοήθεια συσκευής χορήγησης.

Μία αρχική δόση ενός κολπικού δισκίου ημερησίως για 2 εβδομάδες, βελτιώνει συνήθως την κολπική ατροφία και τα σχετιζόμενα συμπτώματα. Στη συνέχεια συνιστάται μια δόση συντήρησης ενός κολπικού δισκίου δύο φορές την εβδομάδα.

Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει οποιαδήποτε ημέρα.

Εάν μία δόση ξεχαστεί, αυτή πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις η ασθενής το θυμηθεί. Η λήψη διπλής δόσης πρέπει να αποφεύγεται.

Για την έναρξη και τη συνέχεια της θεραπείας των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Το Vagifem μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε γυναίκες με ή χωρίς ανέπαφη μήτρα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vagifem, δεν συνιστάται η προσθήκη προγεσταγόνου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ή άνδρες.

Χρήση στους ηλικιωμένους: δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις στη δοσολογία.

#### 4.2.2 Χορήγηση

Η συσκευή χορήγησης εισάγεται στον κόλπο μέχρι το τέλος του λείου μέρους της συσκευής (περίπου 9 cm). Το δισκίο αποδεσμεύεται πιέζοντας το έμβολο. Στη συνέχεια η συσκευή χορήγησης αποσύρεται και απορρίπτεται.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Γνωστός καρκίνος μαστού, ιστορικό καρκίνου του μαστού ή υποψία ύπαρξης καρκίνου του μαστού
- Γνωστοί οιστρογονοεξαρτώμενοι κακοήθεις όγκοι, ιστορικό γνωστών οιστρογονοεξαρτώμενων κακοήθων όγκων ή υποψία ύπαρξής τους (π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου)
- Αδιάγνωστη αιμορραγία από το γεννητικό σύστημα
- Μη υποκείμενη σε θεραπεία υπερπλασία του ενδομητρίου
- Προηγούμενη ιδιοπαθής ή ενεργή θρομβοεμβολή (θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών, πνευμονική εμβολή)
- Ενεργή ή πρόσφατη αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος (π. χ. στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου).
- Οξεία ηπατική νόσος ή ιστορικό ηπατικής νόσου, εφόσον οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στις φυσιολογικές τιμές.
- Γνωστή υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα δραστικά συστατικά ή τα έκδοχα του φαρμάκου
- Πορφυρία.

#### **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Για τη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, η ΘΟΥ θα πρέπει να ξεκινά μόνο για τα συμπτώματα τα οποία επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους έναντι του κινδύνου μία φορά το χρόνο και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον το όφελος υπερσχύει του κινδύνου.

#### Ιατρική εξέταση / Παρακολούθηση

Πριν από την έναρξη ή την επανέναρξη της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, πρέπει να λαμβάνεται πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό. Οι φυσιολογικοί έλεγχοι (συμπεριλαμβανομένων αυτών της πυέλου και των μαστών) πρέπει να έχουν αυτό ως γνώμονα και επιπλέον τις αντενδείξεις και τις προειδοποιήσεις κατά τη χρήση. Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής,

συνιστάται να διεξάγονται περιοδικοί έλεγχοι, η συχνότητα και η φύση των οποίων θα εξατομικεύονται για κάθε γυναίκα. Θα πρέπει να δίνονται συμβουλές στις γυναίκες σχετικά με ποιες αλλαγές στους μαστούς τους πρέπει να αναφέρουν στον ιατρό ή στη νοσηλεύτριά τους. Παρακλινικές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένης της μαστογραφίας θα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τις ισχύουσες αποδεκτές πρακτικές απεικόνισης, τροποποιημένες ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες της κάθε ασθενούς.

Οι κολπικές λοιμώξεις θα πρέπει να θεραπεύονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Vagifem.

Λόγω της διαλείπουσας χορήγησης χαμηλής δόσης οιστραδιόλης στο Vagifem, αναμένεται χαμηλή συστηματική έκθεση σε οιστραδιόλη (βλέπε παράγραφο 5.2). Επειδή πρόκειται για προϊόν ΘΟΥ, πρέπει να ληφθούν υπόψη τα παρακάτω, ιδιαίτερα σε μακροχρόνια ή επαναλαμβανόμενη χρήση αυτού του προϊόντος.

#### Καταστάσεις που χρειάζονται επίβλεψη

Εάν κάποιες από τις ακόλουθες καταστάσεις υφίστανται, έχουν εμφανιστεί κατά το παρελθόν και/ή επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή προηγούμενης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, η ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι καταστάσεις αυτές μπορεί να επανεμφανιστούν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια συστηματικής θεραπείας με οιστρογόνα και ειδικότερα:

- Λειομύωμα (ινομώματα μήτρας) ή ενδομητρίωση
- Ιστορικό θρομβοεμβολικών διαταραχών ή παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές διαταραχές (βλέπε παρακάτω)
- Παράγοντες κινδύνου για οιστρογονοεξαρτώμενους όγκους, π. χ. καρκίνος μαστού σε συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού κληρονομικότητας
- Υπέρταση
- Διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. ηπατικό αδένωμα)
- Σακχαρώδης διαβήτης με ή χωρίς αγγειακές διαταραχές
- Χολολιθίαση
- Ημικρανία ή (σοβαρή) κεφαλαλγία
- Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
- Ιστορικό υπερπλασίας ενδομητρίου (βλέπε παρακάτω)
- Επιληψία
- Άσθμα
- Ωτοσκλήρυνση.

#### Αιτίες για την άμεση διακοπή της θεραπείας:

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση διαπίστωσης μίας αντένδειξης και στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ίκτερος ή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας
- Σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Νέα εμφάνιση κεφαλαλγίας τύπου ημικρανίας

- Κύηση

### Υπερπλασία ενδομητρίου

Ο κίνδυνος υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκινώματος του ενδομητρίου αυξάνεται όταν τα οιστρογόνα χορηγούνται συστηματικά για εκτεταμένα χρονικά διαστήματα. Η ασφάλεια του ενδομητρίου κατά τη μακροχρόνια ή επανηλλειμένη χρήση τοπικών κολπικών οιστρογόνων είναι αβέβαιη. Συνεπώς, αν η θεραπεία επαναλαμβάνεται, θα πρέπει αυτή να αναθεωρείται τουλάχιστον ετησίως, δίνοντας ιδιαίτερη σημασία σε οποιαδήποτε συμπτώματα υπερπλασίας του ενδομητρίου ή καρκινώματος του ενδομητρίου.

Αν εμφανιστεί αιμορραγία εκ διαφυγής ή σταγονοειδής αιμορραγία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η αιτία θα πρέπει να διερευνάται και η οποία μπορεί να περιλαμβάνει βιοψία του ενδομητρίου για τον αποκλεισμό κακοήθειας.

Η διέγερση οιστρογόνων χωρίς αντίδραση μπορεί να οδηγήσει σε πρώιμο κακοήθη ή κακοήθη μετασχηματισμό των εναπομένουσων εστιών της ενδομητρίωσης. Συνεπώς συνιστάται προσοχή κατά τη χρήση αυτού του προϊόντος από γυναίκες, οι οποίες έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή εξαιτίας ενδομητρίωσης, ιδιαίτερα αν είναι γνωστό πως έχουν εναπομένουσα ενδομητρίωση.

Το Vagifem είναι ένα παρασκεύασμα χαμηλής δόσης οιστραδιόλης για τοπική θεραπεία και επομένως η εμφάνιση των πιο κάτω καταστάσεων φαίνεται λιγότερο πιθανή απ' ότι με τη συστηματική χορήγηση οιστρογόνου.

### Καρκίνος μαστού

Σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή με εικονικό φάρμακο, τη μελέτη Women's Health Initiative study (WHI), και σε επιδημιολογικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης Million Woman Study (MWS) έχει αναφερθεί ότι στις γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα, συνδυασμούς οιστρογόνων-προγεσταγόνων ή τιμπολόνη για την ΘΟΥ για αρκετά χρόνια (βλ. παράγραφο 4.8) παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού. Για όλες τις ΘΟΥ, ο αυξημένος κίνδυνος καθίσταται εμφανής εντός λίγων ετών χρήσης και αυξάνει όσο παρατείνεται η λήψη, αλλά επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα εντός ολίγων (το πολύ πέντε) ετών μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Στη μελέτη MWS, ο σχετικός κίνδυνος για καρκίνου του μαστού με τα συζευγμένα οιστρογόνα προέλευσης ίππου [conjugated equine estrogens (CEE)] ή την οιστραδιόλη (E2) ήταν μεγαλύτερος όταν προστέθηκε προγεσταγόνο, είτε διαδοχικά είτε συνεχόμενα, και ανεξάρτητα από τον τύπο του προγεσταγόνου. Δεν υπήρχε καμία ένδειξη για την διαφορά του κινδύνου μεταξύ των διαφορετικών οδών χορήγησης.

Στη δοκιμή WHI, η συνεχής χρήση προϊόντος συνδυασμένου, συζευγμένου οιστρογόνου προέλευσης ίππου και οξικής μεδροξυπρογεστερόνης (CEE+MPA), συσχετίστηκε με καρκίνους του μαστού που ήταν ελαφρώς μεγαλύτερου μεγέθους και παρουσίαζαν συχνότερα τοπικές μεταστάσεις στους λεμφαδένες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η ΘΟΥ και ιδιαίτερα η συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνων –

προγεσταγόνων, αυξάνει την πυκνότητα στις εικόνες της μαστογραφίας, γεγονός, που μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τον ακτινολογικό εντοπισμό του καρκίνου του μαστού.

### Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

Η συστηματική ΘΟΥ σχετίζεται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕΝ) δηλ. εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή. Μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή και επιδημιολογικές μελέτες βρήκαν κατά δύο έως τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο στις χρήστριες σε σύγκριση με τις μη-χρήστριες. Για τις μη-χρήστριες υπολογίζεται ότι ο αριθμός των περιπτώσεων ΦΘΕΝ που θα εμφανιστούν κατά τη διάρκεια μίας περιόδου 5 ετών είναι περίπου 3 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και 8 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Υπολογίζεται ότι σε υγιείς γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ για 5 χρόνια, ο αριθμός των επιπλέον περιπτώσεων ΦΘΕΝ κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 5 ετών θα είναι μεταξύ 2 και 6 (βέλτιστη εκτίμηση = 4) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και μεταξύ 5 και 15 (βέλτιστη εκτίμηση = 9) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Η εμφάνιση ενός τέτοιου συμβάντος είναι περισσότερο πιθανή στον πρώτο χρόνο της ΘΟΥ, παρά αργότερα.

Στους γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕΝ περιλαμβάνονται το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό, η σοβαρή παχυσαρκία ( $\Delta\text{ΜΣ} >30\text{kg/m}^2$ ) και ο συστηματικός ερυθριματώδης λύκος (ΣΕΛ). Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τον πιθανό ρόλο των κισρών στη θρομβοεμβολική νόσο.

Οι ασθενείς με ιστορικό ΦΘΕΝ ή γνωστές θρομβοφιλικές καταστάσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ. Η ΘΟΥ μπορεί να επιτείνει τον κίνδυνο αυτό. Το ατομικό ή το επιβαρημένο οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολής ή υποτροπιάζουσας αυθόρμητης αποβολής θα πρέπει να ερευνάται ώστε να αποκλειστεί η θρομβοφιλική προδιάθεση. Μέχρι να γίνει σε βάθος αξιολόγηση των θρομβοφιλικών παραγόντων ή να αρχίσει αντιπηκτική θεραπεία, η ΘΟΥ σε τέτοιες ασθενείς πρέπει να θεωρείται ως αντενδεικνύομενη. Στις γυναίκες εκείνες που βρίσκονται ήδη υπό αντιπηκτική αγωγή, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου από τη ΘΟΥ.

Ο κίνδυνος ΦΘΕΝ μπορεί να αυξηθεί προσωρινά με παρατεταμένη ακινητοποίηση, εκτεταμένα τραύματα ή μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις. Όπως σε όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στη λήψη προφυλακτικών μέτρων για την πρόληψη της ΦΘΕΝ μετά το χειρουργείο. Όπου την παρατεταμένη ακινητοποίηση πρόκειται να ακολουθήσει μία προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, ιδίως στην κοιλιά ή ορθοπεδική στα κάτω άκρα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της ΘΟΥ 4 έως 6 εβδομάδες νωρίτερα, αν είναι δυνατόν. Η θεραπεία δε θα πρέπει να ξαναρχίζει μέχρις ότου η γυναίκα κινητοποιηθεί πλήρως.

Αν εμφανιστεί ΦΘΕΝ μετά την έναρξη της θεραπείας, το φάρμακο θα πρέπει να διακόπτεται. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να επικοινωνήσουν αμέσως με τον ιατρό τους αν αντιληφθούν κάποιο πιθανό σύμπτωμα θρομβοεμβολής (π.χ. επώδυνη διόγκωση σκέλους, αιφνίδιο άλγος στο θώρακα, δύσπνοια).

### Στεφανιαία νόσος (CAD)

Δεν υπάρχουν ενδείξεις από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για καρδιαγγειακό όφελος από τη συνεχή λήψη συνδυασμού συζευγμένου οιστρογόνου και οξικής μεδροξυπρογεστερόνης (MPA). Δύο μεγάλες κλινικές δοκιμές [WHI και HERS δηλ. Μελέτη Καρδιά και Υποκατάσταση Οιστρογόνου/προγεστίνης (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)] έδειξαν πιθανό αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας κατά το πρώτο έτος της χρήσης και κανένα όφελος. Για τα άλλα προϊόντα ΘΟΥ υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, οι οποίες εξετάζουν τις επιδράσεις στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα ή θνησιμότητα. Συνεπώς είναι αβέβαιο εάν αυτά τα ευρήματα επεκτείνονται και σε άλλα προϊόντα ΘΟΥ.

#### Εγκεφαλικό επεισόδιο

Μία μεγάλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (WHI) βρήκε, ως δευτερεύον αποτέλεσμα, αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε υγιείς γυναίκες κατά τη διάρκεια θεραπείας με συνδυασμό συζευγμένων οιστρογόνων με οξική μεδροξυπρογεστερόνη (MPA). Για τις μη-χρήστριες ΘΟΥ υπολογίζεται ότι ο αριθμός των περιπτώσεων εγκεφαλικού επεισοδίου που θα εμφανιστούν κατά τη διάρκεια μίας περιόδου 5 ετών είναι περίπου 3 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και 11 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Υπολογίζεται ότι σε γυναίκες που χρησιμοποιούν συζευγμένα οιστρογόνα και MPA για 5 χρόνια, ο αριθμός των επιπλέον περιπτώσεων θα είναι μεταξύ 0 και 3 (βέλτιστη εκτίμηση = 1) ανά 1000 χρήστριες ηλικίας 50-59 ετών και μεταξύ 1 και 9 (βέλτιστη εκτίμηση = 4) ανά 1000 χρήστριες ηλικίας 60-69 ετών. Είναι άγνωστο εάν ο αυξημένος κίνδυνος επεκτείνεται επίσης σε άλλα προϊόντα ΘΟΥ.

#### Καρκίνος των ωοθηκών

Η μακροχρόνια (τουλάχιστον 5-10 χρόνια) χρήση προϊόντων ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνο σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή, έχει συσχετισθεί σε μερικές επιδημιολογικές μελέτες με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών. Είναι αβέβαιο αν η μακροχρόνια χρήση συνδυασμένης ΘΟΥ προσδίδει διαφορετικό κίνδυνο από τα προϊόντα μόνο με οιστρογόνα.

#### Άλλες καταστάσεις

Τα οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών, συνεπώς ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Οι ασθενείς με τελική νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, καθώς μπορεί να αυξηθούν τα επίπεδα του δραστικού συστατικού του Vagifem στην κυκλοφορία.

Τα συστηματικά οιστρογόνα έχει αναφερθεί ότι αυξάνουν τη δεσμευτική σφαιρίνη του θυρεοειδούς (TBG) προκαλώντας αύξηση της ολικής θυρεοειδικής ορμόνης στην κυκλοφορία, όπως αυτή μετράται δια του συνδεδεμένου με πρωτεΐνες ιωδίου (PBI), τα επίπεδα T4 (χρωματογραφικά ή με ραδιοανοσομετρική μέθοδο) ή τα επίπεδα T3 (με ραδιο-ανοσομετρική μέθοδο). Το κλάσμα πρόσληψης T3 μειώνεται, αντικατροπίζοντας την αυξημένη TBG. Οι συγκεντρώσεις ελεύθερης T4 και ελεύθερης T3 παραμένουν αμετάβλητες. Άλλες δεσμευτικές πρωτεΐνες μπορεί να αυξηθούν στον ορό π. χ. η σφαιρίνη που συνδέεται με τα κορτικοστεροειδή (CBG), η σφαιρίνη που συνδέεται με τις ορμόνες του φύλου (SHBG) προκαλώντας αύξηση των κορτικοστεροειδών και των ορμονών του φύλου αντίστοιχα στην κυκλοφορία. Οι συγκεντρώσεις των ελεύθερων ή των βιολογικών ενεργών ορμονών παραμένουν

αμετάβλητες. Άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση (υπόστρωμα αγγιοτενσίνης/ρενίνης, α-1-αντιθρυψίνη, σεουλοπλασμίνη). Η συστηματική έκθεση σε οιστραδιόλη με διακοπτόμενη χορήγηση χαμηλής δόσης οιστραδιόλης στο Vagifem (βλ. παράγραφο 5.2) ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα λιγότερο έντονες επιπτώσεις στις δεσμευτικές πρωτεΐνες του πλάσματος από ότι με τις από του στόματος ορμόνες.

Οι γυναίκες με προϋπάρχουσα υπερτριγλυκεριδαιμία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια οιστρογονικής ή ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης, καθώς έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις μεγάλων αυξήσεων των τριγλυκεριδίων του πλάσματος που προκάλεσαν παγκρεατίτιδα με τη χορήγηση οιστρογονοθεραπείας σε τέτοιες περιπτώσεις.

Δεν υπάρχουν συμπερασματικά στοιχεία για τη βελτίωση νοητικών λειτουργιών. Από την δοκιμή WHI υπάρχουν μερικές ενδείξεις αυξημένου κινδύνου πιθανής άνοιας σε γυναίκες οι οποίες άρχισαν τη χρήση συνεχούς συνδυασμού CCE και MPA μετά την ηλικία των 65 ετών. Δεν είναι γνωστό εάν τα ευρήματα αφορούν νεότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή άλλα προϊόντα θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχει αναφερθεί κάποια.

#### **4.6. Κύηση και Γαλουχία**

Το Vagifem δεν ενδείκνυται στην κύηση. Εάν διαπιστωθεί κύηση κατά τη διάρκεια λήψης του Vagifem, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Τα αποτελέσματα των περισσότερων επιδημιολογικών μελετών έως σήμερα των σχετικών με ακούσια έκθεση του εμβρύου στα οιστρογόνα δεν υποδεικνύουν τερατογόνο ή εμβρυοτοξική επίδραση.

Το Vagifem δεν ενδείκνυται κατά τη γαλουχία.

#### **4.7. Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Καμία γνωστή επίδραση.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περισσότερες από 640 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Vagifem σε κλινικές μελέτες που περιελάμβαναν πάνω από 200 ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε θεραπεία από 28 εβδομάδες έως 64 εβδομάδες. Οι πολύ γνωστές συνδεόμενες με τη χορήγηση οιστρογόνων ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες διαπιστώθηκαν με υψηλότερη συχνότητα στην ομάδα που έλαβε θεραπεία σε σύγκριση με αυτή που έλαβε εικονικό φάρμακο, παρουσιάζονται ως «Συνήθεις (>1 /100, < 1 /10)».

Ο ρυθμός αναφοράς των αυθόρμητων ανεπιθύμητων ενεργειών αντιστοιχεί σε περίπου 1 περιστατικά ανά 10.000 έτη ασθένειας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για τις

οποιές δεν έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα στις κλινικές δοκιμές, αλλά έχουν αναφερθεί αυθόρμητα και οι οποίες θεωρούνται πως πιθανότατα σχετίζονται με τη θεραπεία με Vagifem, παρουσιάζονται συνεπώς ως «Πολύ σπάνιες (<1/10.000)».

Η εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος υπόκειται στο γεγονός ότι δεν αναφέρονται όλες οι ουσιαστικές και πολύ γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι αναφερόμενες συχνότητες θα πρέπει να ερμηνεύονται υπό αυτό το πρίσμα.

Οι πλέον συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι: κοιλική δυσφορία και κοιλικές εκκρίσεις. Ανεπιθύμητες ενέργειες συνδεδεμένες με τα οιστρογόνα όπως ο πόνος στους μαστούς, το περιφερικό οίδημα και οι αιμορραγίες μετά την εμμηνόπαυση εμφανίζονται πιθανότερα κατά την έναρξη της θεραπείας με Vagifem.

<b>Ταξινόμηση κατά οργανικό σύστημα</b>	<b>Συήθεις ≥1/100 έως &lt;1/10</b>	<b>Ασυνήθεις ≥1/1000 έως &lt;1/100</b>	<b>Σπάνιες ≥1/10000 έως &lt;1/1000</b>
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη και κακοήθη (συμπεριλαμβανομένων κύστεων και πολυπόδων)</b>			Καρκίνος μαστού Καρκίνος ενδομητρίου
<b>Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος</b>			Υπερευαισθησία, ΜΑΚ
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>			Αϋπνία Κατάθλιψη
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Κεφαλαλγία		Ημικρανία επιδεινωθείσα
<b>Καρδιαγγειακές διαταραχές</b>			Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
<b>Γαστρεντερικές διαταραχές</b>	Ναυτία, κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας ή κοιλιακή δυσφορία, δυσπεψία, εμετός, μετεωρισμός		Διάρροια
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού</b>			Κνίδωση Ερυθρηματώδες εξάνθημα Εξάνθημα ΜΑΚ Κνησμώδες εξάνθημα Γενικευμένος κνησμός
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των</b>	Καντιντίαση των γεννητικών οργάνων ή		Υπερπλασία ενδομητρίου Κολπικός



<b>μαστών</b>	κολπίτιδα, Κολπική αιμορραγία, κολπικές εκκρίσεις ή κολπική δυσφορία  Οίδημα των μαστών, διόγκωση των μαστών, πόνος στους μαστούς ή ευαισθησία στους μαστούς		ερεθισμός Κολπικό άλγος Κολεόσπασμος Εξέλκωση κόλπου
<b>Γενικές διαταραχές και διαταραχές στο σημείο χορήγησης</b>	Περιφερικό οίδημα		Κατακράτηση υγρών Αναποτελεσματι κότητα φαρμάκου
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			Αύξηση σωματικού βάρους Αύξηση συγκέντρωσης οιστρογόνων στο αίμα

### Καρκίνος μαστού

Σύμφωνα με τα δεδομένα από ένα μεγάλο αριθμό επιδημιολογικών μελετών και μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή με εικονικό φάρμακο, τη μελέτη Women's Health Initiative study (WHI), ο συνολικός κίνδυνος καρκίνου του μαστού αυξάνει με την αύξηση της διάρκειας χρήσης ΘΟΥ σε τωρινές ή πρόσφατες χρήστριες.

Για ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνο, οι υπολογισμοί του σχετικού κινδύνου (RR) από την ανάλυση εκ νέου των αρχικών δεδομένων από 51 επιδημιολογικές μελέτες (στις οποίες >80% της χρήσης ΘΟΥ ήταν ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνα) και από την επιδημιολογική μελέτη Million Woman Study (MWS) είναι παρόμοιοι κατά 1.35 (95%CI 1.21 – 1.49) και 1.30 (95%CI 1.21 – 1.40), αντίστοιχα.

Για τη ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνου-προγεσταγόνου, αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναφέρει ένα συνολικά υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού από ότι μόνο με οιστρογόνα.

Η MWS ανέφερε ότι, σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν ήταν ποτέ χρήστριες, η χρήση διαφόρων τύπων ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνου-προγεσταγόνου συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (RR = 2.00, 95%CI: 1.88 – 2.12) από τη χρήση μόνο οιστρογόνων (RR = 1.30, 95%CI: 1.21 – 1.40) ή τη χρήση τιμπολόνης (RR=1.45; 95%CI 1.25-1.68).

Η δοκιμή WHI ανέφερε εκτίμηση του κινδύνου σε 1.24 (95%CI 1.01 – 1.54) μετά από 5.6 έτη χρήσης συνδυασμένης ΘΟΥ οιστρογόνου-προγεσταγόνου (CEE + MPA) σε όλες τις χρήστριες σε σύγκριση με τις χρήστριες εικονικού φαρμάκου.

Οι απόλυτοι κίνδυνοι, όπως υπολογίσθηκαν από τη MWS και τη δοκιμή WHI, παρουσιάζονται παρακάτω:

Στην MWS έχει υπολογισθεί, από τη γνωστή μέση συχνότητα καρκίνου του μαστού, ότι:

- <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Για τις μη χρήστριες ΘΟΥ, αναμένεται περίπου 32 ανά 1000 να διαγνωσθούν με καρκίνο του μαστού ανάμεσα στην ηλικία των 50 και 64 ετών.
- <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Για 1000 τρέχουσες ή πρόσφατες χρήστριες ΘΟΥ, ο αριθμός των πρόσθετων περιστατικών κατά την αντίστοιχη περίοδο θα είναι
- Για χρήστριες θεραπείας υποκατάστασης μόνο οιστρογόνου
    - μεταξύ 0 και 3 (βέλτιστη εκτίμηση = 1,5) για χρήση 5 ετών
    - μεταξύ 3 και 7 (βέλτιστη εκτίμηση = 5) για χρήση 10 ετών.
  - Για χρήστριες συνδυασμένης ΘΟΥ οιστρογόνου συν προγεσταγόνο,
    - μεταξύ 5 και 7 (βέλτιστη εκτίμηση = 6) για χρήση 5 ετών
    - μεταξύ 18 και 20 (βέλτιστη εκτίμηση = 19) για χρήση 10 ετών.

Στην δοκιμή WHI υπολογίσθηκε πως μετά από 5.6 χρόνια παρακολούθησης των γυναικών μεταξύ των ηλικιών 50 και 79 ετών, ένας πρόσθετος αριθμός 8 περιστατικών διηθητικού καρκίνου του μαστού θα οφείλεται σε συνδυασμένη ΘΟΥ οιστρογόνου-προγεσταγόνου (CEE + MPA) ανά 10.000 έτη γυναικών.

Σύμφωνα με υπολογισμούς από δεδομένα των δοκιμών, υπολογίζεται ότι:

- Στις 1000 γυναίκες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου,
  - περίπου 16 περιστατικά διηθητικού καρκίνου του μαστού θα διαγιγνώσκονταν σε 5 έτη.
- Στις 1000 γυναίκες που χρησιμοποίησαν συνδυασμένη ΘΟΥ οιστρογόνου+προγεσταγόνου (CEE + MPA), ο αριθμός των επιπρόσθετων περιστατικών θα είναι
  - μεταξύ 0 και 9 (βέλτιστη εκτίμηση = 4) για χρήση 5 ετών.

Ο αριθμός των επιπρόσθετων περιστατικών καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ είναι σε γενικές γραμμές παρόμοιος για τις γυναίκες που ξεκινούν ΘΟΥ ανεξάρτητα από την ηλικία έναρξης της χρήσης (μεταξύ 45-65 ετών) (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με άλλες θεραπείες οιστρογόνου:

- Έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο
- Νόσος της χοληδόχου κύστεως
- Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: χλόασμα, πολύμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα, αγγειακή πορφύρα, κνησμός
- Κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου (βλέπε παράγραφο 4.4), υπερπλασία του ενδομητρίου ή αύξηση του μεγέθους των

- ινομυωμάτων της μήτρας\*  
Πιθανή άνοια (βλέπε παράγραφο 4.4)

\* Σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα που μπορεί να συμβούν σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας οιστρογόνου είναι η ναυτία και ο εμετός. Εάν είναι απαραίτητο πρέπει να ξεκινήσει συμπτωματική θεραπεία.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κωδικός ATC G03C A03  
Φυσικά και ημισυνθετικά οιστρογόνα, αμιγή (για κολπική χρήση).

Το δραστικό συστατικό του Vagifem είναι η συνθετική 17β-οιστραδιόλη, η οποία είναι χημικά και βιολογικά ταυτόσημη με την ενδογενώς παραγόμενη ανθρώπινη οιστραδιόλη.

Η 17β-οιστραδιόλη είναι το κύριο και περισσότερο ενεργό από τα φυσικά παραγόμενα ανθρώπινα οιστρογόνα. Οι φαρμακολογικές της δράσεις είναι κοινές με αυτές των οιστρογονικών συστατικών. Η δράση της στον κόλπο είναι η αύξηση της ωρίμανσης των επιθηλιακών κολπικών κυττάρων και η αύξηση της εκκριτικής δραστηριότητας του τραχήλου της μήτρας.

#### 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα φαρμακακευτικά προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα απορροφώνται καλά μέσω του δέρματος, των μεμβρανών των βλεννογόνων και του γαστρεντερικού σωλήνα. Μετά τη θεραπεία με Vagifem, έχουν παρατηρηθεί οριακές αυξήσεις της οιστροδιόλης και των συζευγμένων οιστρογόνων στο πλάσμα καθώς και καταστολή των γοναδοτροπινών της υπόφυσης. Η κολπική χορήγηση των οιστρογόνων παρακάμπτει το μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Μία μονοκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, μελέτη δύο περιόδων, διενεργήθηκε προκειμένου να αξιολογήσει τη φαρμακοκινητική του Vagifem. Τα μέγιστα επίπεδα μετά από μια δόση Vagifem ήταν περίπου 175 pmol/L (48pg/ml). Μετά από 14 ημέρες θεραπείας, μπορούσε να ανιχνευθεί μόνο οριακή απορρόφηση οιστραδιόλης, με μέσα επίπεδα στο μετεμμηνοπαυσιακό εύρος.

Μια άλλη μελέτη σε νεότερες ασθενείς, μέσου όρου ηλικίας 52 ετών, έδειξε ότι η κολπική χορήγηση Vagifem για διάστημα 12 εβδομάδων παρουσίασε μέση C<sub>max</sub> οιστραδιόλης 50 pg/ml και πως δεν υπήρχε σημαντική συσσώρευση οιστραδιόλης όπως μετρήθηκε από το AUC<sub>0-24</sub> (βλέπε πίνακα 1 παρακάτω). Οι μέσες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης σε κάθε χρονικό σημείο βρίσκονταν εντός του φυσιολογικού μετεμμηνοπαυσιακού εύρους.

Πίνακας 1: Μέσες ( $\pm$  τυπική απόκλιση) φαρμακοκινητικές παράμετροι για την οιστραδιόλη

	<b>Εβδομάδα 0</b>	<b>Εβδομάδα 2</b>	<b>Εβδομάδα 12</b>
<b>AUC (pg.hr/ml)</b>	538 ( $\pm$ 265)	567 ( $\pm$ 246)	563 ( $\pm$ 341)
<b>C<sub>max</sub> (pg/ml)</b>	51 ( $\pm$ 34)	47 ( $\pm$ 21)	49 ( $\pm$ 27)

Μία μονοκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού, πολλαπλών δόσεων, παράλληλη-ομαδική δοκιμή 12 εβδομάδων διενεργήθηκε προκειμένου να αξιολογήσει το εύρος της συστηματικής απορρόφησης της οιστραδιόλης από ένα δισκίο Vagifem 25 $\mu$ g E2. Έγινε τυχαιοποίηση των ασθενών 1:1 ώστε να λάβουν είτε 25  $\mu$ g E2 (Vagifem) είτε 10  $\mu$ g E2. Τα επίπεδα οιστραδιόλης (E2), οιστρόνης (E1) και θειϊκής οιστρόνης (E1S) στο πλάσμα καθορίστηκαν την 1<sup>η</sup> Ημέρα (προ-δόση), την 1<sup>η</sup> ημέρα (μετά την 1<sup>η</sup> δόση), την 14<sup>η</sup> Ημέρα (μετά από 14 ημέρες άπαξ ημερησίως δόσης), την 82<sup>η</sup> Ημέρα (προ-δόση μετά από 10 εβδομάδες θεραπείας δύο φορές την εβδομάδα) και την 83<sup>η</sup> ημέρα (δόση μετά από 10 εβδομάδες θεραπείας δύο φορές την εβδομάδα). Το πρώιμο τελικό σημείο βιοδιαθεσιμότητας της κλινικής δοκιμής ήταν AUC<sub>(0-24)</sub> για τα επίπεδα E2 στο πλάσμα (βλ. Πίνακα 1): αυτή η παράμετρος έδειξε υψηλότερα συστηματικά επίπεδα οιστραδιόλης για το Vagifem 25  $\mu$ g συγκριτικά με τα φυσιολογικά επίπεδα της 1<sup>ης</sup>, 14<sup>ης</sup> και της 83<sup>ης</sup> ημέρας θεραπείας. Όμως, συνολικά η μέση συγκέντρωση της E2 στο πλάσμα (C<sub>ave(0-24)</sub>) όλες τις χρονικές στιγμές παρέμεινε κάτω από 20 pg/ml. Τα δεδομένα από την 82<sup>η</sup> ημέρα δείχνουν ότι τα μακροπρόθεσμα, συστηματικά επίπεδα οιστραδιόλης δεν αθροίστηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας συντήρησης δύο φορές την εβδομάδα (βλέπε Πίνακα 2).

Πίνακας 2: Τιμές φαρμακοκινητικών παραμέτρων από συγκεντρώσεις Oestradiol (E2) στο πλάσμα: Μελέτη VAG-1850

	<b>AUC<sub>(0-24)</sub> pg.h/mL (geom. mean)</b>	<b>C<sub>ave(0-24)</sub> pg/mL (geom. mean)</b>
<b>Ημέρα -1</b>	96.66	4.03
<b>Ημέρα 1</b>	476.14	19.84
<b>Ημέρα 14</b>	438.87	18.29
<b>Ημέρα 82</b>	48.13	2.01
<b>Ημέρα 83</b>	225.94	9.41

Τα επίπεδα οιστρόνης που παρατηρήθηκαν κατά τη χορήγηση Vagifem για διάρκεια 12 εβδομάδων, δε δείχνουν συσσώρευση οιστρόνης και οι παρατηρηθείσες τιμές βρίσκονται εντός του μετεμμηνόπαυσιακού εύρους.

Οι μεταβολίτες οιστρογόνων απεκκρίνονται πρωταρχικά στα ούρα ως γλυκουρονίδια και θειϊκές ενώσεις.

### 5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καθ' όσον η 17β-Οιστραδιόλη είναι μία πολύ γνωστή ουσία του ανθρώπινου οργανισμού περιγραφόμενη στη φαρμακοτοξικολογική βιβλιογραφία, δεν έχουν διενεργηθεί περαιτέρω μελέτες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1. Κατάλογος εκδόχων**

#### **Κολπικό δισκίο:**

Υπρομελλόζη  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Άμυλο  
Στεατικό μαγνήσιο

#### **Επικάλυψη:**

Υπρομελλόζη  
Macrogol 6000

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

36 μήνες.

### **6.4. Ειδικές προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος**

Να το φυλάσσετε το σε δροσερό μέρος. Προστατέψτε το από το φως.  
Να το φυλάσσετε σε θερμοκρασία κάτω των 25°C. Μην το βάζετε στο ψυγείο.

### **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Πέντε συσκευές χορήγησης με ενσωματωμένο δισκίο οι οποίες περιέχονται σε ελασματικά, διογκωμένα εμβαλλάγια. Οι συσκευασίες περιέχουν τρία εμβαλλάγια (15 δισκία και συσκευές χορήγησης).

### **6.6. Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης (εάν εφαρμόζεται)**

Καμία ειδική απαίτηση.

## **7. Υπεύθυνος άδειας κυκλοφορίας**

### **Υπεύθυνος άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα**

Novo Nordisk Ελλάς ΕΠΕ  
Παναγούλη 80 & Αγίας Τριάδος 65  
Αγία Παρασκευή 153 43  
Αθήνα

**Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο**  
Generica Pharmaceutical Products Trading Co. Ltd  
Ορφέως 5<sup>Α</sup>, Τ.Κ.3504  
Λεμεσός

**8. Αριθμός(οί) άδειας κυκλοφορίας**

**Αριθμός άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα**  
43569/3-11-09

**Αριθμός άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο**  
16409/16-03-2011

**9. Ημερομηνία της πρώτης έγκρισης / ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα**

08.06.1994/13.10.1999

**10. Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου**