

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vagifem, 25 mikrogrammi vaginaaltabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vaginaaltablett sisaldab 25 mikrogrammi östradioli (östradiolhemihüdraadina).
INN. Östradiol

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Vaginaaltablett.

Valged kaksikkumerad kaetud tabletid, millel on markeering NOVO 279. Läbimõõt 6 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Östrogeenide puudusest tingitud atroofilise vaginiidi ravi postmenopausis naistel.

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 päevas 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).

Vagifem on paikseks vaginaalseks raviks ning intaktse emakaga naised ei vaja progestageenravi (siiski vt lõik 4.4 Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom).

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

Vaginaalsed infektsioonid tuleb välja ravida enne Vagifem-ravi alustamist.

Manustamine

1. Avage blisterpakend nupupoolsest otsast.
2. Sisestage aplikaator tuppe kuni takistuseni (umbes 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 pahaloolumulised kasvaja (nt endomeetriumi vähk) või nende kahtlus.
- Ebaselge põhjusega vereeritus tupest.
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia.
- Esinev või varem esinenud 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 ravimi ükskõik millise 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 õele teatama. 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 östradioli 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:

- leiouüom (emaka silelihaskasvaja) või endometrioos;
- trombembooliliste haiguste riskifaktorite olemasolu (vt allpool);
- östrogeensõltuvate kasvaja riskifaktorite olemasolu. näiteks rinnavähk esimese astme sugulastel;
- 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 viivitamatult lõpetada vastunäidustuse ilmnemisel ja järgmiste seisundite puhul:

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

Vagifem on paikselts manustatav väikeseannuseline östradioli preparaas ja seepärast on allpool loetletud seisundid vähem tõenäolised kui süsteemse östrogenravi korral.

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 Vagifem ravi alustamist.

Intaktse emakaga naistel on endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi risk suurenenud juhul, kui pika aja jooksul manustatakse ainult östrogene. Endomeetriumi vähi tekkeriski suurenemine ainult süsteemse östrogene kasutajate seas on 2...12 korda suurem võrreldes mittekasutajatega, sõltudes ravi kestusest ja östrogene annusest. Ravi lõpetamise järgselt võib risk püsida enam kui 10 aastat.

Paikse vaginaalse östrogene pikaajase (rohkem kui üks aasta) või korduva kasutamise endometriaalne ohutus ei ole selge. Seepärast tuleb ravi kordumisel see vähemalt kord aastas üle vaadata, pöörates erilist tähelepanu endomeetriumi hüperplaasia või kartsinoomi 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 Vagifem-ravi ajal esineb verejooksu või määrimist, tuleb soovitada patsiendil pöörduda arsti poole.

Vastandamata östrogene 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.

Rinnanäärmevähi.

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

WHI-uuring ei näidanud rinnanäärmevähi riski suurenemist hüsterektomeeritud naistel, kes saavad hormoonasendusraviks ainult östrogeene. Jälgimisuuringud on enamasti näidanud väikest rinnanäärmevähi riski suurenemist, mis on oluliselt väiksem östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni saanutel leitud.

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

Rinnanäärmevähi ja väikeseannuselise vaginaalse östrogeenravi vaheline seos ei ole selge.

Hormoonasendusravi (eriti östrogeeni-progestageeni kombinatsioonid) suurendab mammogrammil kudede tihedust, mis võib takistada rinnanäärmevähi radioloogilist avastamist.

Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb märksa harvem kui rinnanäärmevähki. Ainult östrogeeni sisaldavate HARi preparaatide pikaajalist (vähemalt 5...10 aastat) kasutamist on seostatud munasarjavähi tekkeriski vähesse tõusuga. Mõnede uuringute, sh *WHI-uuring*, põhjal võib eeldada, et pikaajalisel kombineeritud HARi kasutamisel võib risk olla sarnane või veidi väiksem (vt lõik 4.8).

Munasarjavähi ja väikeseannuselise vaginaalse östrogeenravi vaheline seos ei ole selge.

Venoosne trombemboolia.

Hormoonasendusravi on seotud venoosse trombemboolia (VTE), sh süvaveenide tromboosi või kopsuemboolia riski 1,3...3-kordse suurenemisega. Sellise juhu ilmnemine on tõenäolisem pigem esimese raviaasta jooksul kui hiljem.

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/m²), rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus (SLE) ja vähk. Varikoossete veenide võimaliku rolli kohta VTE tekkes ühene seisukoht puudub.

Venoosse trombemboolia ja väikeseannuselise vaginaalse östrogeenravi vaheline seos ei ole selge. Nagu kõikidel postoperatiivsetel patsientidel, tuleb rakendada profülaktilisi meetmeid, et vältida operatsioonijärgset VTEd. Kui plaanilise operatsiooni järel on ette näha pikaajalist liikumatust, tuleks hormoonasendusravi võimaluse korral 4...6 nädalat enne operatsiooni ajutiselt katkestada. Ravi tohib alustada, kui liikuvus on täielikult taastunud.

Naistele, kellel anamneesis ei ole VTEd 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 kinnitanud östrogeen-progestageeni või ainult östrogeeni sisaldava HARi kasutamise kaitsvat mõju müokardiinfarkti suhtes naistel, kellel esineb või ei esine südame isheemiatõbe.

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

Ajuinsult.

Östrogeen-progestageeni kombinatsioon ja ainult östrogeeni sisaldav 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.

Ajuinsuldi ja väikeseannuselise vaginaalse östrogeenravi vaheline seos ei ole selge.

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.

Varasema hüpertriglütserideemia ja väikeseannuselise vaginaalse östrogeenravi vaheline seos ei ole selge.

Östrogeenid suurendavad türoksiini siduva globuliini (TBG) hulka, mis viib kilpnäärmehormoonide (mõõdetud valgule seotud joodina, PBI), T4 (mõõdetud kolonnkromatograafial või radioimmunaanalüüsil) või T3 (mõõdetud radioimmunaanalüüsil) sisalduse tõusule vereringes. T3 resiini haare on vähenenud, mis viitab TBG tõusule. Vaba T3 ja T4 kontsentratsioonid ei muutu. Seerumis võib suureneka ka teiste sidumisvalkude, näiteks kortikoide siduva globuliini (CBG) ja suguhormoone siduva globuliini (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.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilist tähtsust omavad koostoimed teiste ravimitega on ebatõenäolised, kuna Vagifem'is olev östrogeen manustatakse vaginaalselt ja östradioli vabaneb vähesel määral.

Östrogeenide metabolismi võivad kiirendada ravimite ainevahetuses osalevate ensüümide (täpsemalt tsütokroom P450 ensüümide) aktiivsust indutseerivad ravimid, nt. antikõnulsandid (fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin) ja infektsioonivastased ravimid (rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirens).

Ritonaviiri ja nelfinaviiri (ehkki tuntud kui tugevad inhibiitorid) samaaegsel kasutamisel steroidhormoonidega ilmnevad vastupidiselt indutseerivad omadused. Naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide manustamine võib aktiveerida östrogeenide metabolismi.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Vagifem ei ole raseduse ajal näidustatud. Kui rasestumine toimub ravi ajal, tuleb Vagifem-ravi kohe lõpetada. Enamiku epidemioloogiliste uuringute tulemused ei ole seni näidanud teratogeenset või fetotoksilist toimet, kui östrogeene manustati teadmatu 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 25 mikrogrammi kasutatud enam kui 640 patsiendi raviks. Neist rohkem kui 200 patsienti raviti 28...64 nädalat. Östrogeeniga seostatud üldtuntud kõrvaltoimed, mis esinesid sagedamini ravitud rühmas kui platseebot saanute rühmas, on esitatud tabeliveerus „Sage (>1/100; <1/10)“. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on vaginaalne voolus ja vaginaalsed vaevused. Östrogeeniga seostatud kõrvaltoimed nagu rindade valulikkus, perifeersed tursed ja menopausijärgsed veritsused, esinevad sagedamini Vagifem 25 mikrogrammi ravi alguses.

Organsüsteem	Sage ≥1/100; <1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000; <1/100	Harv ≥1/10 000; <1/1000
Infektsioonid ja infestatsioonid	Genitaalkandidoosid või vaginiidid, vt ka “Reproduktiivse-süsteemi ja rinnanäärme häired”		
Närvisüsteemi häired	Peavalu		
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhuvalu, kõhupuhitus või ebamugavustunne Düspepsia Oksendamine Meteorism		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Vaginaalne hemorraagia, vaginaalne voolus või vaginaalne diskomfort Rindade turse, suurenemine, valulikkus või tundlikkus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Perifeersed tursed		

Turuletulekujärgne kogemus:

Lisaks ülalmainitud kõrvaltoimetele on allpool loetletud kõrvaltoimetest teatatud turuletulekujärgselt ning nende seos Vagifem 25µg raviga on võimalik.

Spontaanselt on Vagifem 25µg kõrvaltoimetest teatatud väga harva (< 1 juhtum 10 000 patsiendiaasta kohta).

- Hea- ja pahaloomulised kasvaja (sh tsüstid ja polüübid): rinnanäärmevähk, endomeetriumi vähk
- Immuunsüsteemi häired: generaliseerunud ülitundlikkuse reaktsioonid (sh anafülaktiline reaktsioon/šokk)
- Ainevahetus- ja toitumishäired: vedelikupeetus.
- Psühhiaatrilised häired: unetus, depressioon.
- Närvisüsteemi häired: migreen.
- Vaskulaarsed häired: süvaveenide tromboos.
- Seedetrakti häired: diarröa.
- Naha- ja nahaaluskoe kahjustused: nõgestõbi, erütematoosne lööve, sügelev 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 östrogeenisisalduse suurenemine.

Östrogeenraviga seoses on kirjeldatud veel teisi kõrvaltoimeid. Riski on arvestatud süsteemse kasutamise järgi ning ei ole teada, kuivõrd see on kohaldatav paiksele ravile.

- Müokardiinfarkt, südame paispuudulikkus.
- Ajuinsult.
- Sapipõiehaigus.
- Naha- ja nahaaluskoe kahjustused: kloasmid, multiformne erüteem, nodoosne erüteem, trombotsütopeeniline purpur, pruuritus.
- Fibroidide suurenemine.
- Epilepsia.
- Libiido muutused
- Astma ägenemine.
- Võimalik dementsus üle 65-aastastel (vt lõik 4.4).

Rinnanäärmevähi tekkerisk

Riski on arvestatud süsteemse kasutamise järgi ning ei ole teada, kuivõrd see on kohaldatav paiksele ravile.

- 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 HARi mittekasutaja kohta 5 aasta jooksul*	Riski suhe ja 95% CI#	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% CI)
50...65	9...12	1,2	1...2 (0...3)
50...65	9...12	1,7	6 (5...7)

* 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 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul	Riski suhe ja 95% CI#	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% CI)
CEE ainult östrogeen			
50...79	21	0,8 (0,7...1,0)	-4 (-6...0)*
CEE+MPA östrogeen-progestageen**			
50...79	17	1,2 (1,0...1,5)	4 (0...9)

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

Ravi esimese 5 aasta jooksul tekkeriski suurenemist ei esinenud, kui analüüsiti naisi, kes varem ei olnud HAR'i kasutanud. Pärast 5 aastat oli tekkerisk suurem kui mittekasutajatel.

Munasarjavähi tekkerisk

Risk on arvestatud süsteemse kasutamise järgi ning ei ole teada, kuivõrd see on kohaldatav paiksele ravile.

Pikaaegset ainult östrogeeni sisaldava ja östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni HAR kasutamist on seostatud munasarjavähi tekkeriski vähese suurenemisega. 5 aastat kestnud Million Women Study uuringus esines HAR'i kasutamisel 1 lisajuht 2500 kasutaja kohta.

Venoosse trombemboolia tekkerisk

Risk on arvestatud süsteemse kasutamise järgi ning ei ole teada, kuivõrd see on kohaldatav paiksele ravile.

HARi seostatakse venoosse trombemboolia (VTE) 1,3...3-kordse suhtelise riski suurenemisega, sh süvaveenide tromboos või kopsuemboolia. Selliste juhtude esinemissagedus on tõenäolisem HAR'i 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
Suukaudne ainult östrogeen*			
50...59	7	1,2 (0,6...2,4)	1 (-3...10)
Suukaudne kombineeritud östrogeen-progestageen			
50...59	4	2,3 (1,2...4,3)	5 (1...13)

* Uuring emakata naistel

Südame isheemiatõve tekkerisk

Risk on arvestatud süsteemse kasutamise järgi ning ei ole teada, kuivõrd see on kohaldatav paiksele ravile.

Südame isheemiatõve tekkerisk on vähesel määral suurenenud kombineeritud östrogeen-progestageen HARi kasutajatel vanuses üle 60 eluaasta (vt lõik 4.4).

Isheemilise insuldi tekkerisk

Risk on arvestatud süsteemse kasutamise järgi ning ei ole teada, kuivõrd see on kohaldatav paiksele ravile.

Ainult östrogeeni sisaldava ja östrogeen-progestageenravi 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 kasutavatel 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 platseebo-rühmas 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 müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Vagifem on ettenähtud vaginaalseks kasutamiseks ja östradioli annus on väga madal.

Üleannustamine on seega ebatõenäoline, aga kui see juhtub, on ravi sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Looduslikud ja poolsünteetilised östrogeenid. ATC-kood G03CA03

Toimeaine, sünteetiline 17 β -östradiol, on keemiliselt ja bioloogiliselt identne inimese endogeense östradioliga.

Endogeenne 17 β -östradiol kutsub esile ja säilitab naise primaarseid ja sekundaarseid sootunnuseid. 17 β -östradioli bioloogiline toime realiseerub mitmete spetsiifiliste östrogeeniretseptorite kaudu. Steroidiretseptorkompleks seotakse raku DNA-ga ja see kutsub esile spetsiifiliste valkude sünteesi.

Tupeepiteeli valmimine sõltub östrogeenist. Östrogeen suurendab pindmiste ja intermediaalsete rakkude arvu ning vähendab basaalkude arvu tupe kaapes

Östrogeen hoiab tupesisese pH-taseme madala (umbes 4,5) ning see soodustab normaalse bakteriaalse floora arengut.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Et hinnata östradioli süsteemse imendumise ulatust Vagifem 25 mikrogrammistest tablettidest, korraldati ühes meditsiinikeskuses paralleelrühmade 12-nädalane randomiseeritud avatud mitmeannuseline uuring. Uuringus osalejad randomiseeriti 1:1 saamaks 25 mikrogrammi östradioli (Vagifem) või 10 mikrogrammi östradioli. Östradioli (E2), östrooni (E1) ja östroonsulfaadi (E1S) tase määrati –1. päeval (annuse-eelsel päeval), 1. päeval (pärast esimest annust), 14. päeval (pärast 14 päeva kestnud manustamist üks kord päevas), 82. päeval (annuse-eelselt pärast 10 nädalat kestnud ravi manustamisega kaks korda nädalas) ja 83. päeval (annusejärgselt pärast 10 nädalat kestnud ravi manustamisega kaks korda nädalas). Kliinilise uuringu esmane biosaadavuse lõpp-punkt oli plasma E2 sisalduse AUC₍₀₋₂₄₎ (vt tabel 1): see parameeter näitas algtasemega võrreldes kõrgemaid süsteemse östradioli tasemeid ravi 1., 14. ja 83. päeval. 82. päeva andmed näitavad, et säilitusannuse manustamine pikema aja vältel kaks korda nädalas ei põhjusta östradioli süsteemset akumuleerumist (vt tabel 1).

Tabel 1 Farmakokineetiliste parameetrite väärtused plasma östradioli (E2) kontsentratsioonist: uuring VAG-1850

Vagifem 25 mikrogrammi		
	AUC ₍₀₋₂₄₎ Pg,h/ml (geom. keskmine)	C _{ave(0-24)} pg/ml (geom. keskmine)
Päev –1	96,66	4,03
Päev 1	476,14	19,84
Päev 14	438,87	18,29
Päev 82	48,13	2,01
Päev 83	225,94	9,41

Vagifem 25 mikrogrammi manustamise 12 nädala jooksul ei osutanud östroonitase östrooni akumulatsioonile.

Östrogeni metaboliidid eritatakse esmaselt uriini glükuroniidide ja sulfaatidena.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Eripopulatsioonid

Vagifem 25 mikrogrammi ravi käigus toimuva östradioli süsteemse imendumise ulatust on uuritud ainult postmenopausis 60...70-aastastel naistel (keskmine vanus 65,4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

17β-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 tuum:

hüpromelloos
laktoosmonohüdraat
maisitärklis

magneesiumstearaat

Tableti polümeerkate:

hüpromelloos
makrogool 6000

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte hoida külmkapis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iga Vagifem'i tablett asub eraldi ühekordse kasutusega polüetüleen-/polüpropüleenaplikaatoris. Iga aplikaator koos selles paikneva tabletiga on eraldi pakitud alumiiniumfooliumist ja polüvinüülkloriidfooliumist pakendisse.

15 aplikaatorit sisaldav pakk koosneb 3 blisterpakendist, igas 5 aplikaatorit koos tabletiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER

247199

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.02.1999/27.01.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Raviametis kinnitatud jaanuaris 2014