SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vagifem 10 microgram, filmomhulde tabletten voor vaginaal gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet voor vaginaal gebruik bevat: estradiolhemihydraat overeenkomend met estradiol 10 microgram.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet voor vaginaal gebruik.

Witte, filmomhulde, biconvexe tablet, met de inscriptie NOVO 278 aan één zijde. Diameter 6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van vaginale atrofie als gevolg van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen (zie rubriek 5.1).

De ervaring met behandeling van vrouwen ouder dan 65 jaar is beperkt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vagifem 10 microgram wordt intravaginaal ingebracht, als een lokale oestrogeen therapie, met behulp van een applicator.

Begindosering: één vaginale tablet per dag gedurende twee weken.
Onderhoudsdosering: één vaginale tablet tweemaal per week.

De behandeling kan op iedere gewenste dag worden gestart.

Als een dosis is vergeten, moet deze worden gebruikt zodra de patiënte dit ontdekt. Een dubbele dosis moet worden voorkomen.

Voor de aanvang en het onderhouden van de behandeling van postmenopauzale symptomen dient de laagste effectieve dosis voor de kortst mogelijke duur te worden gebruikt (zie ook rubriek 4.4).

Het wordt niet aanbevolen om aan oestrogeenproducten voor vaginale toediening, waarvan de systemische blootstelling aan het oestrogeen **binnen** het normale postmenopauzale bereik blijft, zoals bij Vagifem, een progestageen toe te voegen (maar zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”, “Endometriumhyperplasie en –carcinoom”).

Vagifem 10 microgram kan worden gebruikt door vrouwen met of zonder intacte uterus.

Vaginale infecties moeten behandeld worden vóór aanvang van de Vagifem 10 microgram therapie.

Wijze van toediening:

1. Open de blisterverpakking aan het uiteinde van de zuiger.
2. Breng de applicator in de vagina tot er weerstand wordt gevoeld (8 – 10 cm).
3. Druk de zuiger in zodat de tablet vrij komt.
4. Trek de applicator terug en gooi deze weg.

4.3 Contra-indicaties

- Aanwezigheid, verleden of verdenking van mammacarcinoom
- Aanwezigheid, verleden of verdenking van oestrogeengevoelige kwaadaardige tumoren (bijv. endometriumcarcinoom)
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- Verleden van of actieve veneuze trombo-embolieën (diep-veneuze trombose,
- longembolie)
- Aanwezigheid van een trombofiele aandoening (bijv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombine deficiëntie, zie rubriek 4.4)
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (bijv. angina, myocardinfarct)
- Acute leveraandoening, of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen dient een behandeling met hormoonsuppletietherapie (HST) alleen gestart te worden als deze symptomen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. In alle gevallen dient er periodiek, op zijn minst jaarlijks, een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's van de HST gemaakt te worden en de behandeling dient alleen te worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen de risico's.

Medisch onderzoek/follow-up

Voordat met HST wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familie-anamnese) worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch en borstonderzoek) dient plaats te vinden op geleide van de anamnese, de contra-indicaties en de waarschuwingen. Tijdens de behandelingsperiode worden regelmatige controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel wordt aangepast. Vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan haar borsten zij de arts of verpleegkundige moet raadplegen (zie "Mammacarcinoom" hieronder). Periodiek onderzoek van de borsten, met inbegrip van beeldvormende technieken zoals mammografie, dient te worden uitgevoerd conform de geldende richtlijnen, hierbij rekening houdend met de medische behoefte van de individuele vrouw.

Het farmacokinetisch profiel van Vagifem 10 microgram toont aan dat er zeer weinig systemische absorptie is van estradiol gedurende de behandeling (zie rubriek 5.2.). Echter, omdat Vagifem 10 microgram een HST product is, dient het volgende in acht te worden genomen, met name bij langdurig of herhaald gebruik van dit product.

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

Indien één van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte extra gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen zouden kunnen terugkeren of verergeren tijdens behandeling met oestrogeen, in het bijzonder bij:

- Leiomyomen (uterus fibromen) of endometriose
- Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder)
- Risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren, bijvoorbeeld mammacarcinoom bij eerstegraadsfamilielid
- Hypertensie
- Leveraandoeningen (bijvoorbeeld leveradenoom)
- Diabetes Mellitus met of zonder vasculaire symptomen
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische Lupus Erythematosus
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose.

Het farmacokinetisch profiel van Vagifem 10 microgram toont aan dat er zeer weinig absorptie is van estradiol gedurende behandeling (zie rubriek 5.2). Hierdoor is het opnieuw optreden of de verergering van bovengenoemde aandoeningen minder waarschijnlijk dan bij systemische oestrogeen-behandeling.

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken:

Hormoonsuppletietherapie dient onmiddellijk gestaakt te worden indien er een contra-indicatie is ontdekt en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfuncties
- Significante stijging van de bloeddruk
- Het voor het eerst optreden van migraine-achtige hoofdpijn
- Zwangerschap

Endometriumhyperplasie en –carcinoom

Vrouwen met een intacte uterus met abnormale bloedingen waarvan de oorzaak onbekend is of vrouwen met een intacte uterus die eerder zijn behandeld met oestrogeenmonotherapie moeten extra zorgvuldig worden onderzocht om overstimulatie/maligniteit van het endometrium uit te sluiten, voordat wordt gestart met een behandeling met Vagifem 10 microgram.

Bij vrouwen met een intacte uterus is het risico op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom verhoogd wanneer er over een langere periode alleen systemische oestrogenen worden toegediend. Het wordt niet aanbevolen om aan oestrogeenproducten voor vaginale toediening, waarvan de systemische blootstelling aan oestrogeen binnen het normale postmenopauzale bereik blijft, zoals bij Vagifem, een progestageen toe te voegen.

Tijdens Vagifem behandeling kan een weinig systemische absorptie optreden in sommige patiënten, met name gedurende de eerste twee weken van dagelijkse toediening. Echter,

gemiddelde E2-concentraties ($C_{gemid\ 0\text{-}24}$) tijdens alle geëvalueerde dagen bleven binnen de normale postmenopauzale waarden in alle patiënten (zie rubriek 5.2).

De endometriale veiligheid van langdurig (langer dan een jaar) of herhaaldelijk gebruik van lokaal, vaginaal toegediend oestrogeen is onzeker. Daarom, moet de behandeling, wanneer herhaald, minstens jaarlijks worden geherevalueerd met speciale aandacht voor symptomen van endometriumhyperplasie of – carcinoom.

In het algemeen geldt dat oestrogeen suppletietherapie niet langer dan één jaar moet worden voorgeschreven zonder dat opnieuw een lichamelijk, inclusief gynaecologisch, onderzoek wordt gedaan. Als er doorbraakbloedingen of spotting voorkomen op enig moment gedurende de behandeling, dient de oorzaak te worden onderzocht. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie nodig is om een maligniteit van het endometrium uit te kunnen sluiten.

De patiënte moet worden geadviseerd contact op te nemen met haar arts in geval er bloedingen of spotting optreden tijdens de behandeling met Vagifem 10 microgram.

Oestrogeenmonotherapie kan leiden tot premaligne of maligne transformatie in achtergebleven endometriosehaarden. Om deze reden is voorzichtigheid geboden wanneer dit product wordt gebruikt bij vrouwen die vanwege endometriose een hysterectomie hebben ondergaan, vooral indien bekend is dat er nog endometriosehaarden aanwezig zijn.

*De volgende risico's zijn geassocieerd met **systemische** HST en gelden in mindere mate voor oestrogeenproducten voor vaginale toediening waarbij de systemische blootstelling aan het oestrogeen **binnen** het normale postmenopauzale bereik blijft. Echter, deze risico's moeten overwogen worden in het geval van langdurig of herhaald gebruik van dit product.*

Mammacarcinoom

Uitkomsten van een grote meta-analyse van epidemiologische onderzoeken suggereren dat het gebruik van een lage dosering vaginaal toegediend oestrogeen het risico op mammacarcinoom niet verhoogd bij vrouwen zonder voorgeschiedenis van mammacarcinoom. Het risico op recidief mammacarcinoom bij vrouwen met een voorgeschiedenis van mammacarcinoom is niet bekend.

Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom.

Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeenmonotherapie als **systemische** HST gebruiken, hetgeen zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling.

Veneuze trombo-embolieën

Systemische HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diep-veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST behandeling dan daarna (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een bekende trombofiele status hebben een verhoogd risico op VTE en HST kan het risico verder verhogen. HST is derhalve gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Algemene risicofactoren voor het optreden van VTE zijn het gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas (Body Mass Index > 30 kg/m^2), zwangerschap/periode postpartum, systemische lupus erythematosus (SLE) en carcinoom. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiënten dienen na chirurgie voorzorgsmaatregelen te worden genomen om VTE te voorkomen. Als na electieve chirurgie langdurige immobilisatie volgt, wordt aanbevolen om 4 tot 6 weken daarvóór met HST te stoppen en pas te hervatten als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is

Vrouwen zonder een voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een geschiedenis van trombose op jonge leeftijd, zouden een screening aangeboden kunnen krijgen na een zorgvuldige voorlichting met betrekking tot de beperkingen van een dergelijke screening (slechts een deel van de trombofiele aandoeningen wordt bij een screening geïdentificeerd).

Als er een erfelijke trombofiele aandoening is geïdentificeerd die bij familieleden gepaard gaat met trombose of als de aandoening "ernstig" is (bijv. antithrombine-, proteïne S- of proteïne C- deficiënties of een combinatie van aandoeningen), is HST gecontraïndiceerd. Bij vrouwen die reeds met antistollingstherapie behandeld worden, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de behandeling gemaakt te worden.

In geval zich een VTE ontwikkelt na het instellen van de therapie, dient de toediening van de medicatie gestaakt te worden. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact met hun arts moeten opnemen wanneer potentieel trombo-embolische symptomen optreden (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire vaatziekten

In gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen verhoogd risico op coronaire vaatziekten gevonden bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en **systemische** oestrogeen-monotherapie gebruikten.

Ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)

Systemische oestrogeenmonotherapie is geassocieerd met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cardiovasculair accident. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of met de tijd na de menopauze. Echter, omdat het absolute risico op een cerebrovasculair accident (CVA) in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op een CVA bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met het ouder worden (zie rubriek 4.8).

Overige aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken, om die reden moeten patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie goed worden geobserveerd.

Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden gedurende oestrogeensuppletie of hormoonsuppletietherapie, omdat in zeldzame gevallen oestrogeentherapie bij vrouwen met deze afwijking heeft geleid tot een sterke stijging van de plasma triglyceriden met pancreatitis tot gevolg.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroïd binding globuline (TBG), dat leidt tot een toename van het totaal circulerend schildklierhormoon, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4 spiegels (door kolom of RIA) of T3 spiegels (RIA). De T3-resine opname neemt af ten gevolge van de gestegen TBG spiegels. De vrije T3 en T4 waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook in het serum verhoogd zijn, namelijk het corticoïd bindend globuline (CBG) en het sexhormoon bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroïden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensine-renine substraat, alpha-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

De minimale systemische absorptie van estradiol bij lokale vaginale toediening (zie rubriek 5.2, Farmacokinetische eigenschappen) resulteert waarschijnlijk in een minder uitgesproken effect op plasmabindende eiwitten dan bij systemische hormonen.

HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die met een behandeling van combinatie preparaten of oestrogeenpreparaten zijn gestart op een leeftijd van boven de 65 jaar.

De intravaginale applicator kan in geringe mate lokaal trauma veroorzaken, met name bij vrouwen met ernstige vaginale atrofie.

Bewijs betreffende de risico's geassocieerd met HST bij de behandeling van premature menopauze is beperkt. Echter, vanwege het absolute lage risico bij jongere vrouwen is de balans werkzaamheid-risico mogelijk positiever bij deze vrouwen dan bij oudere vrouwen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vanwege de vaginale toediening en de minimale systemische absorptie, is het onwaarschijnlijk dat klinisch relevante geneesmiddelinteracties zullen optreden met Vagifem. Echter, interacties met andere lokaal toegediende vaginale behandelingen moeten worden overwogen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Vagifem 10 microgram is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Indien tijdens behandeling met Vagifem 10 microgram zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd. Tot dusver tonen de resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor beoordeling van effecten van onbedoelde foetale blootstelling aan oestrogenen geen teratogeen of foetotoxisch risico aan.

Borstvoeding

Vagifem 10 microgram is niet geïndiceerd tijdens de borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Geen beïnvloeding bekend.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies:

Er zijn in klinische studies meer dan 673 patiëntes behandeld met Vagifem 10 microgram, waarvan meer dan 497 patiëntes tot 52 weken werden behandeld.

Oestrogeen-gerelateerde, ongewenste effecten met Vagifem 10 microgram, zoals pijnlijke borsten, perifeer oedeem en postmenopauzale bloedingen, zijn gemeld in zeer lage frequenties, vergelijkbaar met placebo. Als zij optreden, treden zij meestal alleen op in het begin van de behandeling. Hieronder vindt u de waargenomen ongewenste effecten met een hogere frequentie bij patiënten behandeld met Vagifem 10 microgram vergeleken met placebo en die mogelijk samenhangen met de behandeling.

Orgaansysteem	**Vaak ≥1/100 tot < 1/10**	**Soms ≥1/1.000 tot < 1/100**	**Zeldzaam ≥1/10.000 tot <1/1.000**
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vulvovaginale schimmelinfectie	
Aandoeningen van het zenuwstelsel	Hoofdpijn		
Aandoeningen van het maagdarmstelsel	Buikpijn	Misselijkheid	
Aandoeningen van de geslachtsorganen en de borsten	Vaginale bloedingen, vaginale afscheiding of onaangenaam gevoel in de vagina		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Uitslag	
Onderzoeken		Gewichtstoename	
Vaataandoeningen		Opvliegers Verhoogde bloeddruk	

Ervaringen na toelating op geneesmiddelenmarkt:

Naast de bovengenoemde ongewenste bijwerkingen zijn de onderstaande bijwerkingen spontaan gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met Vagifem 10 microgram, waarbij er mogelijk een causaal verband is. De frequenties van de hieronder genoemde ongewenste bijwerkingen kunnen niet worden geduid omdat deze bijwerkingen op vrijwillige basis zijn gemeld uit een populatie van onbekende omvang:

- Benigne en maligne neoplasmata (inclusief cysten en poliepen): mammacarcinoom, endometriumcarcinoom
- Immuunsysteemaandoeningen: gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylactische reactie/shock)
- Voedings- en stofwisselingsaandoeningen: vochtretentie
- Psychische stoornissen: slapeloosheid
- Zenuwstelselaandoeningen: verergerde migraine
- Vaataandoeningen: diep-veneuze trombose
- Maagdarmstelselaandoeningen: diarree
- Huid- en subcutane aandoeningen: jeuk, uitslag, urticaria
- Aandoeningen van de geslachtsorganen en de borsten: endometriumhyperplasie, vulvovaginale pijn[1], jeuk in het genitale gebied

- Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: reactie op de toedieningsplaats[2], geneesmiddel werkt niet, verwonding geassocieerd met de applicator[3]

[1] Inclusief branderig gevoel in de vulvovaginale streek
[2] Lokale allergische reacties inclusief vulvovaginaal erytheem, genitaal erytheem, uitslag in de vulvovaginale streek, uitslag in het genitale gebied
[3] Lichte lokale verwonding veroorzaakt door intravaginale applicator

Andere bijwerkingen zijn gemeld in relatie tot **systemische** oestrogeen/progestageen-behandeling. Aangezien risico-inschattingen zijn gemaakt op basis van systemische blootstelling, is het niet bekend hoe deze gelden voor lokale behandelingen:

- Galblaasaandoeningen
- Huid- en subcutane aandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura
- Mogelijke dementie na 65 jaar (zie rubriek 4.4).

Klasse-effecten geassocieerd met systemische HST

De volgende risico's worden geassocieerd met systemische HST en gelden in mindere mate voor oestrogeenproducten voor vaginale toediening waarbij de systemische blootstelling aan oestrogeen binnen het normale postmenopauzale bereik blijft.

Ovariumcarcinoom

Gebruik van **systemische** HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die systemische HST gebruikten in vergelijking tot vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die gedurende vijf jaar HST hebben gebruikt, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2.000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen er ongeveer 2 per 2.000 de diagnose ovariumcarcinoomin een periode van 5 jaar.

Risico op veneuze trombo-embolie

Systemische HST wordt geassocieerd met een 1,3-3-maal hoger relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diep-veneuze trombose of longembolieën. De kans hierop is groter in het eerste jaar van HST behandeling (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI studies worden hieronder weergegeven:

WHI studies – extra risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijds-groep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar*	Risico ratio en 95% CI	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% CI)
Orale oestrogeen mono HST*			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)

* Studie in vrouwen zonder uterus

Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van **systemische** HST wordt geassocieerd met een tot 1,5-maal verhoogd relatief risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorrhagisch cerebrovasculair accident is niet verhoogd gedurende het gebruik van HST.

Dit relatieve risico is onafhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur, maar omdat het risico in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, neemt het risico op een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van HST over het algemeen toe met het toenemen van de leeftijd (zie rubriek 4.4).

Gecombineerde WHI studies – extra risico op een ischemisch cerebrovasculair accident* gedurende 5 jaar gebruik

Leeftijds-groep (jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar	Risico ratio en 95% CI	Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% CI)
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

* Er werd geen onderscheid gemaakt tussen een ischemisch en haemorrhagisch cerebrovasculair accident.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Vagifem 10 microgram is bedoeld voor intravaginaal gebruik en de dosering van estradiol is zeer laag. Een overdosis is daarom niet aannemelijk, maar als deze optreedt, is de behandeling symptomatisch.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Natuurlijke en semi-synthetische oestrogenen, enkelvoudig.
ATC-code: G03CA03

De werkzame stof, synthetisch 17β-estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het endogene humane estradiol.

Endogeen 17β-estradiol geeft de aanzet tot de primaire en secundaire vrouwelijke seksuele eigenschappen en houdt deze in stand. Het biologische effect van 17β-estradiol wordt teweeggebracht door een aantal specifieke oestrogeenreceptoren. Het steroïde receptorcomplex wordt gebonden aan het DNA van de cel en veroorzaakt een synthese van specifieke eiwitten.

De rijping van het vaginale epitheel is afhankelijk van oestrogenen. Oestrogenen verhogen het aantal oppervlakkige en tussenliggende cellen en verlagen het aantal basale cellen in een vaginaal uitstrijkje.

Oestrogenen houden de vaginale pH rond de normale waarde (4,5), wat de normale bacteriële flora verbetert.

Behandeling van vaginale oestrogeendeficiëntie-syptomen: vaginaal aangebracht oestrogeen verlicht de symptomen van vaginale atrofie die het gevolg is van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen.

Er is een 12 maanden durend dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd multicenter-onderzoek met parallelgroep uitgevoerd naar de werkzaamheid en veiligheid van Vagifem 10 microgram bij de behandeling van symptomen van postmenopauzale vaginale atrofie.

Na 12 weken behandeling met Vagifem 10 microgram vertoonde de verandering t.o.v. baseline, in vergelijking met placebo-behandeling, significante verbeteringen in de drie primaire eindpunten: vaginale rijpingsindex en -waarde, normalisatie van vaginale pH en vermindering van de matige/ernstige urogenitale symptomen die door de proefpersonen als het hinderlijkst werden beschouwd.

De endometriale veiligheid van Vagifem 10 microgram werd beoordeeld bij het bovengenoemde onderzoek en bij een tweede, open-label, multicenter onderzoek. In totaal ondergingen 386 vrouwen endometriumbiopsie aan het begin en aan het eind van 52 weken behandeling. De incidentie van hyperplasie en/of carcinoom was 0,52% (95% betrouwbaarheidsinterval 0,06%, 1,86%), wat niet op een verhoogd risico wijst.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oestrogenen worden goed geabsorbeerd door de huid, de slijmvliezen en het maagdarmkanaal. Na vaginale toediening wordt estradiol geabsorbeerd, waardoor first-pass-metabolisme wordt ondervangen.

Er is een 12-wekendurend monocentrisch, gerandomiseerd, open-labelonderzoek met parallelgroep en meerdere doses uitgevoerd om de mate van systemische absorptie van estradiol te beoordelen van het Vagifem 10 microgram tablet. Proefpersonen kregen via randomisatie (1:1) ofwel 10 microgram ofwel 25 microgram Vagifem toegewezen. De plasmaconcentratie van estradiol (E2), oestron (E1) en oestronsulfaat (E1S) werd vastgesteld. De $AUC_{(0-24)}$ voor plasmaconcentraties van E2 nam bijna evenredig toe na de toediening van 10 microgram en 25 microgram Vagifem. De $AUC_{(0-24)}$ wees op hogere systemische estradiolconcentraties voor de 10 microgram E2 tablet in vergelijking met baseline op behandelingsdag 1, 14 en 83, wat statistisch significant was op dag 1 en 14 (Tabel 1). De gemiddelde plasmaconcentraties voor E2 ($C_{gemid\ (0-24)}$) bleven op alle beoordeelde dagen echter binnen het normale postmenopauzale bereik bij alle proefpersonen. Vergeleken met baseline wijzen de gegevens van dag 82 en 83 erop dat er geen cumulatief effect optreedt tijdens tweemaal wekelijkse onderhoudstherapie.

Tabel 1 Waarden van PK-parameters van plasmaconcentraties van estradiol (E2):

	Vagifem 10 microgram	
	$AUC_{(0-24)}$ pg.u/ml (geom. gemid.)	$C_{gemid(0-24)}$ pg/ml (geom. gemid.)
Dag -1	75,65	3,15
Dag 1	225,35	9,39
Dag 14	157,47	6,56
Dag 82	44,95	1,87
Dag 83	111,41	4,64

De concentratie oestron en oestronsulfaat na 12 weken toediening van Vagifem 10 microgram was niet hoger dan de baselineconcentraties, wat wil zeggen dat er geen ophoping van oestron of oestronsulfaat werd waargenomen.

Distributie

De distributie van exogene oestrogenen is vergelijkbaar met die van endogene oestrogenen. Oestrogenen zijn sterk verspreid in het lichaam en worden doorgaans in hogere concentraties aangetroffen in de doelorganen van de geslachtshormonen. De in het bloed circulerende oestrogenen zijn voor het merendeel gebonden aan geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) en albumine.

Biotransformatie

Exogene oestrogenen worden op dezelfde wijze gemetaboliseerd als endogene oestrogenen. De metabole omzettingen vinden voornamelijk in de lever plaats. Estradiol wordt reversibel omgezet in oestron, en beide stoffen kunnen worden omgezet in estriol, wat de belangrijkste urinaire metaboliet is. Bij postmenopauzale vrouwen bestaat een aanzienlijk deel van de circulerende oestrogenen als sulfaatconjugaten, met name oestronsulfaat, wat dient als circulerend reservoir voor de vorming van actievere oestrogenen.

Eliminatie

Estradiol, oestron en estriol worden samen met glucuronide en sulfaatconjugaten uitgescheiden in de urine.

Speciale patiëntengroepen

De mate van systemische absorptie van estradiol tijdens behandeling met Vagifem 10 microgram is alleen beoordeeld bij postmenopauzale vrouwen in de leeftijd van 60-70 (gemiddelde leeftijd 65,4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

17β-estradiol is een bekende stof. Niet-klinische studies leverden geen aanvullende gegevens van belang voor de klinische veiligheid op naast de gegevens die al zijn vermeld in andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken (SmPC).

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Hypromellose
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:
Hypromellose
Macrogol 6000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Iedere tablet bevindt zich in een polyethyleen/polypropyleen wegwerp-applicator voor eenmalig gebruik. De applicators zijn apart verpakt in blisters van pvc/aluminiumfolie.

18 vaginale tabletten met applicators.
24 vaginale tabletten met applicators.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

17β-estradiol is naar verwachting risicovol voor het aquatisch milieu, met name voor de vispopulatie.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG nummer: 103834

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 juni 2010
Datum hernieuwing van de vergunning: 17 februari 2015

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 17 mei 2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen www.cbg-meb.nl.