

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VAGİFEM® 10 mcg film kaplı vajinal tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir vajinal tablet; 10 mikrogram östradiol eşdeğer 10.3 mikrogram östradiol hemihidrat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilir) 17.9 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı vajinal tablet.

Beyaz, film kaplı, bir yüzünde NOVO 278 yazılı, her iki yüzü dışbükey tabletler. Çap 6 mm.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Menopoz sonrası kadınlarda östrojen eksikliğine bağlı vajinal atrofi semptomlarının tedavisinde endikedir.

65 yaş üstü kadınların tedavisinde deneyim sınırlıdır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıç dozu: 2 hafta süreyle günde 1 vajinal tablet.

İdame dozu: Haftada 2 defa 1 vajinal tablet.

Tedaviye uygun olan herhangi bir günde başlanabilir.

Eğer bir doz unutulursa, unutilan bu doz hasta hatırladığında hemen alınmalıdır. Çift doz alınmamalıdır.

Postmenopozal semptomların tedavisinin başlatılması ve devamı için, etkili en düşük doz en kısa süreyle kullanılmalıdır (ayrıca Bkz. Bölüm 4.4).

VAGİFEM® gibi sistemik östrojen maruziyetinin normal postmenopozal aralıkta kaldığı, vajinal uygulama için östrojen ürünlerinin kullanımı sırasında progesteron ilavesi önerilmez

(ancak Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Endometriyal hiperplazi ve karsinoma).

VAGİFEM® , uterusu olan veya olmayan kadınlarda kullanılabilir.

VAGİFEM® tedavisine başlamadan önce vajinal enfeksiyonlar tedavi edilmelidir.

### **Uygulama şekli:**

VAGİFEM® , bölgesel bir östrojen tedavisi olduğundan, aplikatör kullanılarak vajina içine uygulanır.

### **Uygulama:**

1. Pistonun olduğu kısımdan blister paketi açınız.
2. Bir direnç hissedilene kadar aplikatörü vajina içine itiniz (8-10 cm).
3. Pistona basarak tableti bırakınız.
4. Aplikatörü çıkarınız ve uygun biçimde atınız.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek fonksiyon bozukluğu veya karaciğer rahatsızlığı olan hastalar dikkatlice izlenmelidir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

VAGİFEM® çocuklarda endike değildir. VAGİFEM®'in çocuklarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

65 yaşın üzerindeki kadınlarda tedavi deneyimi sınırlıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Bilinen, geçirilmiş veya şüphelenilen meme kanseri
- Bilinen, geçirilmiş veya şüphelenilen östrojene-bağlı malign tümörler (örn. endometriyal kanser)
- Tanısı konmamış genital kanama
- Tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazi
- Geçmiş veya mevcut venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner embolizm)
- Bilinen trombofilik bozukluklar (örn. C proteini, S proteini veya antitrombin eksikliği, Bkz. Bölüm 4.4)
- Aktif veya yakın zamanda geçirilmiş arteriyel tromboembolik hastalık (örn. anjina, miyokard enfarktüsü)
- Akut karaciğer hastalığı veya karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmediği bir karaciğer hastalığı öyküsü
- Porfiria
- Bilinen veya şüphelenilen gebelik durumunda

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Postmenopozal semptomların tedavisi için, Hormon Replasman Tedavisi (HRT) sadece yaşam kalitesini olumsuz etkileyen semptomlar için başlatılmalıdır. Tüm koşullarda, en azından yıllık olarak risk ve yararların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi yapılmalıdır ve sadece yararın riskten daha fazla olduğu durumlarda HRT'ye devam edilmelidir.

##### Tıbbi muayene/takip

Hormon tedavisi başlangıcı veya gözden geçirilmesi öncesi, tam bir kişisel ve ailesel tıbbi öykü alınmalıdır. Fizik (meme ve pelvisi kapsayan) muayene, bu bilgiler ve kullanım tedbirleri ile kontrendikasyonların rehberliğinde yapılmalıdır. Tedavi sırasında, sıklığı ve yöntemi her kadına göre uyarlanmış periyodik kontroller tavsiye edilmektedir. Kadınlara, göğüslerinde oluşan hangi değişiklikleri doktor veya hemşirelerine (aşağıdaki 'meme kanseri' bölümüne bakınız) bildirmesi gerektiği tavsiye edilmelidir. Mamografi gibi uygun görüntüleme yöntemleri dahil incelemeler, kabul gören güncel tarama pratiğine uygun yapılmalı ve bireyin klinik ihtiyaçlarına göre değiştirilmelidir.

VAGİFEM®'in farmakokinetik profili, tedavi boyunca östradiolün çok düşük sistemik absorpsiyonu olduğunu göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.2), ancak bir HRT ürünü olduğundan, özellikle uzun süreli ve tekrar kullanımı için aşağıdaki gereklilikler göz önünde bulundurulmalıdır.

##### Takip edilmesi gerekli durumlar

Aşağıdaki durumların herhangi birinin varlığında, daha önceden oluşmuşsa ve/veya hamilelik veya önceki hormon tedavisi sırasında şiddetlenmişse, hasta yakından takip edilmelidir. Bu durumların östrojen tedavisi sırasında yeniden oluşabileceği veya şiddetlenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır, özellikle:

- Leiomyom (rahim fibroidleri) veya endometriyozis
- Tromboembolik bozuklukları için risk faktörlerinin varlığı (aşağıya bakınız)
- Östrojene bağlı tümörlerdeki risk faktörlerinin varlığı (örn. meme kanseri için 1. derece kalıtım)
- Hipertansiyon
- Karaciğer bozuklukları (örn. karaciğer adenomu)
- Vasküler tutulumu olan veya olmayan diabetes mellitus
- Kolelitiazis
- Migren veya (şiddetli) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematozus
- Endometriyal hiperplazi hikayesi (aşağıya bakınız)
- Epilepsi
- Astım
- Otoklerozis.

VAGİFEM®'in farmakokinetik profili, tedavi boyunca östradiolün çok düşük absorpsiyonu olduğunu göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.2). Buna bağlı olarak, yukarıda belirtilen durumların yeniden oluşması veya alevlenmesi, sistemik östrojen tedavisiyle görülenden muhtemelen daha azdır.

## Tedavinin acilen kesilmesini gerektiren sebepler

Bir kontrendikasyonun varlığında ve aşağıdaki durumlarda tedavi durdurulmalıdır:

- Sarılık veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma
- Kan basıncında anlamlı artış
- Yeni migren tipi baş ağrısının başlaması
- Hamilelik

## Endometriyal hiperplazi ve karsinoma

VAGİFEM® tedavisine başlamadan önce, uterusu olan ve etiyojisi bilinmeyen kanaması olan kadınlar veya daha önce sadece östrojen ile tedavi edilmiş uterusu olan kadınlar, endometriyumdaki aşırı uyarılma/malignite olasılıklarını dışlamak amacıyla özel bir dikkatle incelenmelidir.

Uterusu alınmamış kadınlarda, endometriyal hiperplazi ve karsinoma riski, sistemik östrojenler uzun süre tek başına uygulandıklarında artar. VAGİFEM® gibi sistemik östrojen maruziyetinin normal postmenopozal aralıkta kaldığı, vajinal uygulama için östrojen ürünlerinin kullanımı sırasında progestajen ilavesi önerilmez.

VAGİFEM® tedavisi sırasında özellikle ilk iki hafta boyunca günde bir kez uygulama, bazı hastalarda minör seviyede sistemik absorpsiyon oluşturabilir. Ancak, ortalama plazma E2 konsantrasyonları ( $C_{ave(0-24)}$ ), değerlendirmenin yapıldığı günlerde tüm vakalarda normal postmenopozal aralıkta kalmıştır (Bkz. Bölüm 5.2).

Lokal olarak vajinaya uygulanan östrojenin uzun süreli (bir yıldan daha uzun) veya tekrarlayan kullanımında endometriyal güvenlilik belirsizdir. Bu nedenle, tekrarı halinde, endometriyal hiperplazi veya karsinoma semptomlarını göz önünde bulundurarak, tedavi en az yılda bir kez yeniden değerlendirilmelidir.

Genel bir kural olarak, östrojen replasman tedavisi, jinekolojik inceleme de dâhil diğer fizik muayeneler yapılmadan, bir yıldan uzun bir süreyle reçete edilmemelidir. Tedavi sırasında herhangi bir zamanda kanama veya lekelenme görülürse, endometriyal maligniteyi ekarte etmek için, endometriyal biyopsi de dâhil olmak üzere inceleme yapılmalıdır.

VAGİFEM® ile tedavi esnasında kanama veya lekelenme oluşursa, hastanın doktoruyla iletişime geçmesi tavsiye edilmelidir.

Tek başına östrojen stimülasyonu, endometriyozisin rezidüel odağında premalign veya malign transformasyona yol açabilir. Bu yüzden, endometriyozis sebebiyle histerektomize olmuş kadınlara, özellikle de rezidüel endometriyozisi olduğu biliniyorsa, bu ilacı kullanırken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir.

Aşağıdaki riskler sistemik HRT ile ilişkilendirilmiştir ve östrojene sistemik maruziyetin normal postmenopozal aralık içinde kaldığı vajinal uygulama için östrojen ürünlerinde daha az geçerlidir. Ancak, bu ürünün uzun süreli veya tekrarlı kullanılması durumunda dikkate alınmalıdır.

## Meme kanseri

Bütün kanıtlar, kombine östrojen-progestojen ve muhtemelen tek başına östrojen HRT alan kadınlarda, sistemik HRT alma süresine bağlı olarak, meme kanseri riskinin arttığını göstermektedir.

Risk artışı, ilaç kullanımının ilk birkaç yılı içinde ortaya çıkmakta ancak tedavinin sonlandırılmasından sonra birkaç yıl (en fazla 5 yıl) içinde başlangıç değerlerine dönmektedir.

## Over kanseri

Over kanseri, meme kanserinden daha nadir görülür.

Geniş bir meta-analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, sistemik HRT alan kadınlarda, 5 yıllık kullanımda belirgin hale gelen ve kullanım bırakıldıktan sonra zaman içinde azalan, az bir risk artışı olduğunu ortaya koymuştur.

## Venöz tromboembolizm

Sistemik HRT, 1.3 ila 3 kat artmış venöz tromboembolizm (VTE) gelişme riski ile ilişkilidir, örn. derin ven trombozu veya pulmoner embolizm. Bu tip bir olayın oluşumu, sonraki yıllara oranla, HRT'nin ilk yılında daha sıktır (Bkz. Bölüm 4.8).

Bilinen trombofilik durumu olan hastalar artmış VTE riskine sahiptirler ve HRT bu riski artırabilir. Bu nedenle bu hastalarda HRT kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

VTE için genel olarak geçerli risk faktörleri, östrojenlerin kullanımı, ileri yaş, majör cerrahi, uzun süreli hareketsizlik, obezite (Vücut kütle indeksi  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ), hamilelik/doğum sonrası dönem, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve kanserden oluşmaktadır. Variköz venlerin VTE'deki muhtemel rolleri hakkında görüş birliği yoktur.

Tüm postoperatif hastalarda olduğu gibi, cerrahi müdahaleyi takiben VTE'yi önlemek amacıyla profilaktik önlemler düşünülmelidir. İsteğe bağlı cerrahi uzun süreli hareketsizlik dönemi takip edecekse, 4-6 hafta önceden HRT'nin geçici olarak bırakılması önerilmektedir. Hasta tamamen hareketlenene dek tedavi yeniden başlatılmamalıdır.

Kişisel VTE hikâyesi olmayan ancak birinci derece akrabasında genç yaşta tromboz hikâyesi olan kadınlar için, kısıtlamalara ilişkin dikkatli bir değerlendirme sonrası, tarama önerilebilir (trombofilik kusurların sadece bir kısmı tarama ile tanımlanabilir).

Aile bireylerinde trombozla ayrılmayan bir trombofilik bozukluk tanımlanmış ise veya "ağır" (örn. antitrombin, protein S veya protein C eksiklikleri veya bunların kombinasyonu) bozukluk var ise HRT kullanımı kontrendikedir.

Hâlihazırda kronik antikoagülan tedavi almakta olan kadınlarda HRT kullanımı için risk ve yararların dikkatle gözden geçirilmesi gerekir.

Eğer tedaviye başlandıktan sonra, VTE gelişirse ilaç bırakılmalıdır. Hastalara, potansiyel bir tromboembolik semptomu (örn. bir bacağın ağrılı şişliği, ani göğüs ağrısı, dispne) fark ettiklerinde acilen doktorları ile temasa geçmeleri söylenmelidir.

## Koronar arter hastalığı (KAH)

Randomize kontrollü veriler, sistemik-sadece östrojen tedavisi kullanan histerektomize olmuş kadınlarda KAH riskinde herhangi bir artış göstermemiştir.

## İskemik inme

Sistemik sadece östrojen tedavisi 1.5 kata kadar artmış iskemik inme riski ile ilişkilidir. Göreceli risk, yaşla veya menopoz süresi ile değişmez. Ancak, inme başlangıç riski çoğunlukla yaşa bağlı olduğundan, HRT kullanan kadınlarda inme genel riski yaşla beraber artacaktır (Bkz. Bölüm 4.8).

## Diğer koşullar

Östrojenler sıvı tutulmasına neden olabilirler, bu nedenle kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalar dikkatli bir şekilde gözlenmelidir.

Östrojen tedavisi sırasında plazma trigliseridlerindeki fazla artışın nadir durumlarda pankreatite yol açtığı raporlandığından, öncesinde hipertrigliseridemisi olan kadınlar, östrojen replasmanı veya hormon replasman tedavisi sırasında yakından takip edilmelidir.

Östrojenler, dolaşımdaki toplam tiroid hormonu (proteine bağlı iyot (PBI) olarak ölçülen), T4 seviyeleri (kolon veya radyo immünoassay tayini ile) veya T3 seviyelerinin (radyo immünoassay tayini ile) artmasına yol açarak, tiroid bağlayıcı globulini (TBG) artırır. Artmış TBG düzeylerinin bir yansıması olarak, T3 rezin uptake'i (geri alımı) azalmıştır. Serbest T4 ve serbest T3 derişimleri değişmez. Diğer bağlayıcı proteinlerin serum seviyeleri artabilir, örn. kortikoid bağlayıcı globulin (KBG), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), sırasıyla dolaşımdaki total kortikosteroid ve seks steroidleri artar. Serbest veya biyolojik olarak aktif hormon derişimleri değişmez. Diğer plazma proteinleri artabilir (anjiyotensinojen/renin substratı, alfa-I-antitripsin, seruloplazmin).

Lokal olarak vajinaya uygulanan östradiolün minimal sistemik emiliminin (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler), sistemik hormonlara göre plazma bağlayıcı proteinlerde daha az belirgin etkiyle sonuçlanması muhtemeldir.

HRT kullanımı kognitif fonksiyonlarda iyileşme sağlamaz. 65 yaş sonrası kesintisiz-kombine veya sadece östrojen kullanımına başlayan kadınlarda, muhtemel demans riskinin artışına dair WHI çalışmasından elde edilen bazı kanıtlar vardır.

Vajina içi uygulama, özellikle ciddi vajinal atrofi olan kadınlarda minör lokal travmaya neden olabilir.

Prematüre menopozun tedavisinde HRT ile ilişkili risklere dair kanıtlar sınırlıdır. Daha genç kadınlarda mutlak riskin düşük seviyede olmasından dolayı, yine de bu kadınların fayda zarar risk dengesi yaşlı kadınlardan daha elverişli olabilir.

## **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Vajinal uygulama ve minimal sistemik absorpsiyon nedeniyle, VAGİFEM® ile klinik olarak ilişkili herhangi bir ilaç etkileşiminin meydana gelmesi olası değildir. Bununla birlikte, diğer lokal olarak uygulanan vajinal tedaviler ile etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

##### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

##### Gebelik dönemi

VAGİFEM® , gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Eğer VAGİFEM® ile tedavi sırasında hamilelik oluşursa, tedaviye hemen son verilmelidir. Bugüne kadarki birçok epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, yanlışlıkla östrojene maruz kalan fötuslarda, hiçbir teratojenik veya fötotoksik etki göstermemektedir.

VAGİFEM® gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır/yol açtığından şüphelenilmektedir.

VAGİFEM® gebelik döneminde kontrendikedir.

##### Laktasyon dönemi

VAGİFEM® laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

##### Üreme yeteneği/Fertilite

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VAGİFEM®'in araç ve makine kullanım yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

##### Klinik deneyim:

497'den fazla hastanın 52 haftaya kadar tedavi edilmesi de dâhil olmak üzere, VAGİFEM® 10 mikrogram ile klinik çalışmalarda 673'ün üzerinde hasta tedavi edilmiştir.

Göğüs ağrısı, periferik ödem ve postmenopozal kanamalar gibi östrojene bağlı advers olaylar plaseboya benzer olarak, VAGİFEM® 10 mikrogram ile çok düşük seviyelerde raporlanmıştır, ancak eğer olursa da, büyük olasılıkla yalnızca tedavinin başlangıcında mevcuttur. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, VAGİFEM® 10 mikrogram ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek sıklıkta oluşan ve tedaviyle ilişkili olması muhtemel advers olaylar aşağıda verilmektedir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

## **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan: Vulvovajinal mikotik enfeksiyon

## **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

## **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Sıcak basması, hipertansiyon

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Karın ağrısı

Yaygın olmayan: Bulantı

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü

## **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın: Vajinal kanama, vajinal akıntı veya vajinal rahatsızlık

## **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Kilo artışı

## Pazarlama sonrası deneyim:

Yukarıda listelenen advers ilaç reaksiyonlarına ek olarak, aşağıda belirtilenler VAGİFEM® 25 mikrogram ile tedavi edilen hastalarda spontan olarak rapor edilmiştir ve tedavi ile ilişkili olabilecekleri düşünülmektedir. Bu spontan advers reaksiyonların raporlanma sıklığı çok seyrek ( $<1/10,000$ ).

- İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kistler ve polipler de dâhil): Meme kanseri, endometriyal kanser
- İmmün sistem hastalıkları: Genel aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. anafilaktik reaksiyon/şok)
- Metabolizma ve beslenme hastalıkları: Sıvı tutulumu
- Psikiyatrik hastalıklar: İnsomnia
- Sinir sistemi hastalıkları: Migrende kötüleşme
- Vasküler hastalıklar: Derin ven trombozu
- Gastrointestinal hastalıklar: Diyare
- Deri ve deri altı doku hastalıkları: Ürtiker, eritematoz döküntü, kaşıntılı döküntü, genital kaşıntı
- Üreme sistemi ve meme hastalıkları: Endometriyal hiperplazi, vajinal iritasyon, vajinal ağrı, vajinismus, vajinal ülserasyon
- Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: İlaç etkisizliği
- Araştırmalar: Kilo artışı, kan östrojen artışı.

Diğer advers reaksiyonlar, sistemik östrojen/progestajen tedavisi ile ilişkili olarak da rapor edilmiştir. Risk tahminleri, sistemik maruziyetten alınmış olup, bunların lokal tedavilere nasıl uygulanacağı bilinmemektedir.

- Safra kesesi hastalığı

- Deri ve deri altı doku hastalıkları: Kloazma, eritema multiforme, eritema nodosum, vasküler purpura
- 65 yaş üzerinde olası demans (Bkz. Bölüm 4.4)

### Sistemik HRT ile ilişkili sınıf etkileri

Aşağıdaki riskler sistemik HRT ile ilişkilendirilmiştir ve östrojene sistemik maruziyetin normal postmenopozal aralık içinde kaldığı, vajinal uygulama için östrojen ürünleri için daha az ölçüde geçerlidir.

### Meme kanseri riski

- 5 yıldan daha uzun süredir kombine östrojen-progestojen tedavisi alan kadınlarda, meme kanseri teşhisinde 2 kata kadar artmış risk raporlanmıştır.
- Sadece östrojen tedavisi kullananlarda artmış herhangi bir risk, östrojen-progestojen kombinasyonu kullananlarda görülene göre daha düşüktür.
- Risk seviyesi, kullanım süresine bağlı olarak artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).
- En kapsamlı randomize plasebo-kontrollü çalışmaların (WHI çalışması) ve epidemiyolojik çalışmaların (Milyon Kadın Çalışması (MWS)) sonuçları aşağıda verilmektedir.

### Milyon Kadın Çalışması - 5 yıllık kullanım sonrası meme kanserinin tahmini ilave riski

Yaş aralığı (yıl)	5 yıllık süreçte hiç HRT kullanmamış her 1000 kadın için 5 yıllık süreçteki insidans*	Risk oranı ve %95 güven aralığı (CI)#	5 yıllık süreçte HRT kullanan her 1000 kadın için ek vakalar (%95 CI)
<b>Sadece östrojen ile HRT</b>			
50 - 65	9 -12	1.2	1-2 (0-3)

\* Gelişmiş ülkelerdeki başlangıç insidans oranlarından alınmıştır.

# Genel risk oranı. Risk oranı sürekli değildir ancak kullanım süresindeki artış ile artacaktır.

Not: Meme kanserinin geçmişteki insidansı Avrupa ülkelerinde farklı olduğundan, meme kanserinin ilave vaka sayısı da oransal olarak değişecektir.

### Amerika Birleşik Devletleri WHI çalışması – 5 yıllık kullanım sonrası meme kanserinin ilave riski

Yaş aralığı (yıl)	5 yıllık süreçte plasebo grubundaki her 1000 kadın için insidans*	Risk oranı ve %95 CI	5 yıllık süreçte HRT kullanan her 1000 kadın için ek vakalar (%95 CI)
<b>Sadece CEE östrojen</b>			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6-0)*

\*WHI çalışması, uterusu olmayan kadınlarda yapılmıştır ve meme kanserinde risk artışı göstermemiştir.

### Over kanseri riski

Sistemik HRT kullanımı, over kanseri tanısı alma riskindeki hafif bir artış ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

52 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen bir meta analizde, hâlihazırda sistemik HRT kullanan kadınlarla sistemik HRT'yi hiç kullanmamış kadınlar (RR 1.43, 95% CI 1.31-1.56) karşılaştırıldığında over kanser riskinde artış bildirilmiştir. 50-54 yaş aralığında 5 yıl süreyle HRT kullanan kadınlar için bu sayı her 2000 tedavi alan hastada yaklaşık 1 ilave vaka ile

sonuçlanmaktadır. HRT kullanmayan 50-54 yaş aralığındaki kadınlarda, 5 yıllık süreçte 2000 kadından 2'sine over kanseri teşhisi konulması beklenmektedir.

#### Venöz tromboembolizm riski

Sistemik HRT, 1.3 ila 3 kat artmış venöz tromboembolizm (VTE) gelişme riski ile ilişkilidir, örn. derin ven trombozu veya pulmoner embolizm. Bu tip bir olayın oluşumu, HRT kullanımının ilk yılında daha muhtemeldir (Bkz. Bölüm 4.4). WHI çalışmalarının sonuçları aşağıdaki gibidir:

#### WHI Çalışması - 5 yıllık kullanım sonrası VTE'nin ilave riski

Yaş aralığı (yıl)	5 yıllık süreçte plasebo grubundaki her 1000 kadın için insidans	Risk oranı ve %95 CI	HRT kullanan her 1000 kadın için ek vakalar
Sadece oral östrojen*			
50 - 59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)

\* Uterusu olmayan kadınlarla yapılmış çalışma.

#### İskemik inme riski

Sistemik HRT, 1.5 kata kadar artmış göreceli iskemik inme riski ile ilişkilidir. HRT kullanımı süresince hemorajik inme riski artmamıştır.

Göreceli risk yaşa veya kullanım süresine bağlı değildir, ancak, temel risk yaşa çok bağlıdır. HRT kullanan kadınlarda inme genel riski yaşla beraber artacaktır (Bkz. Bölüm 4.4).

#### WHI Çalışması Kombine - 5 yıllık kullanım sonrası iskemik inmenin\* ek riski

Yaş aralığı (yıl)	5 yıllık süreçte plasebo grubundaki her 1000 kadın için insidans	Risk oranı ve %95 CI	5 yıllık süreçte HRT kullanan her 1000 kadın için ek vakalar
50 - 59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)

\* İskemik inme ile hemorajik inme arasında farklılaştırma yapılmamıştır.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

VAGİFEM®, intravajinal kullanım için tasarlanmıştır ve östradiol dozu çok düşüktür. Aşırı doz alınması bu nedenle pek mümkün değildir, fakat eğer olursa tedavi semptomatik olmalıdır.

### **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Estrojenler/Doğal ve yarı sentetik östrojenler, yalın.

ATC kodu: G03CA03

Aktif madde, sentetik 17 $\beta$ -östradiol, endojen insan östradiolü ile kimyasal ve biyolojik olarak aynı özelliklere sahiptir.

Endojen 17 $\beta$ -östradiol, primer ve sekonder dişi cinsiyet özelliklerinin oluşmasını ve korunmasını sağlar. 17 $\beta$ -östradiol biyolojik etkisini spesifik östrojen reseptörleri aracılığıyla sağlar. Steroid reseptör kompleksi hücre DNA'sına bağlanır ve spesifik proteinlerin sentezlenmesini başlatır.

Vajina epitelinin olgunlaşması östrojenlere bağlıdır. Östrojenler yüzeysel ve intermediyer hücrelerin sayısını artırır ve vajinal smarda bazal hücrelerin sayısını azaltır.

Östrojenler, normal bakteriyel floranın gelişimine olanak sağlayan, vajinal pH'nın normal bir aralıkta (4.5) muhafaza edilmesini sağlarlar.

Vajinal östrojen eksikliği semptomlarının tedavisi: vajinal olarak uygulanan östrojen, postmenopozal kadınlarda östrojen eksikliğine bağlı vajinal atrofi semptomlarını hafifletir.

Postmenopozal vajinal atrofi semptomlarının tedavisinde VAGİFEM® 10 mikrogramın etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek amacıyla, 12 aylık, çift-kör, randomize, paralel grup, placebo kontrollü, çoklu merkezli bir çalışma yürütülmüştür.

Placebo tedavisiyle karşılaştırıldığında, 12 haftalık VAGİFEM® 10 mikrogram tedavisinden sonra, başlangıçtan değişimler 3 temel bitiş noktasında önemli gelişmeler sergilemiştir. Vajinal Olgunlaşma İndeksi ve Değeri, vajinal pH'nın normalizasyonu ve orta/ciddi ürogenital semptomların iyileşmesi.

VAGİFEM® 10 mikrogramın endometriyal güvenliliği yukarıda belirtilen çalışmada ve ikinci bir açık-etiketli, çoklu merkezli çalışmada değerlendirilmiştir. Başlangıçta ve 52 haftalık tedavi sonunda, toplamda 386 kadın endometriyal biyopsi olmuştur. Hiçbir artmış risk göstermeden, hiperplazi ve/ya karsinomanın insidans riski %0.52 (%95 CI %0.06, %1.86)'dır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Östrojenler, cilt, mukoz membranlar ve gastrointestinal yoldan iyi emilmektedirler. Vajinal uygulamadan sonra, östradiol ilk geçiş metabolizmasını geçerek emilir.

VAGİFEM®10 mikrogram tableten östradiolün sistemik emilim derecesini değerlendirmek üzere, 12 haftalık tek-merkezli, randomize, açık etiketli, çoklu dozlu, bir paralel grup çalışması yürütülmüştür. Hastalar 10 mikrogram veya 25 mikrogram VAGİFEM® alacak şekilde 1:1 randomize edilmiştir. Östradiol (E2), östron (E1) ve östron sülfatın (E1S) plazmadaki düzeyleri belirlenmiştir. 10 mikrogram veya 25 mikrogram VAGİFEM® uygulamasından sonra plazma E2 seviyeleri için EAA<sub>(0-24)</sub> hemen hemen orantısal olarak artmıştır. 1, 14 ve 83. tedavi günlerindeki başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, 1 ve 14. günlerde istatistiksel olarak belirgin şekilde (Tablo 1), EAA<sub>(0-24)</sub>, 10 mikrogram E2 tablet için

daha yüksek sistemik östradiol düzeyleri göstermiştir. Ancak ortalama plazma E2 derişimleri ( $C_{ort(0-24)}$ ) değerlendirilen tüm günlerde tüm hastalarda normal postmenopozal aralık içinde kalmıştır. 82. ve 83. günden elde edilen veriler, başlangıçla karşılaştırıldığında, iki haftalık idame tedavisi süresince hiçbir birikim etkisi olmadığını göstermektedir.

**Tablo 1 Plazma Östradiol (E2) derişimleri için farmakokinetik (PK) parametrelerin değerleri**

VAGİFEM® 10 mikrogram		
	EAA <sub>(0-24)</sub> pg.s/ml (geometrik ortalama)	$C_{ort(0-24)}$ pg/ml (geometrik ortalama)
Gün -1	75.65	3.15
Gün 1	225.35	9.39
Gün 14	157.47	6.56
Gün 82	44.95	1.87
Gün 83	111.41	4.64

12 haftalık VAGİFEM® 10 mikrogram uygulamasından sonra gözlenen östron ve östron sülfat seviyeleri, başlangıç seviyelerini geçmemiştir, diğer bir deyişle, östron ve östron sülfat birikimi gözlenmemiştir.

#### Dağılım:

Eksojen östrojenlerin dağılımı, endojen östrojenlerinkine benzerdir. Östrojenler vücutta yaygın dağılıma uğrarlar ve genellikle seks hormon hedef organlarında daha yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Östrojenler, çoğunlukla seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve albumine bağli olarak kanda dolaşıma uğrarlar.

#### Biyotransformasyon:

Ekzojen östrojenler de endojen östrojenlerle aynı şekilde metabolize olurlar. Metabolik transformasyonları temel olarak karaciğerde gerçekleşir. Östradiol geri dönüşümlü olarak östrona dönüşür, her ikisi de başlıca üriner metabolit olan östriole dönüşebilir. Postmenopozal kadınlarda dolaşımdaki östrojenlerin anlamlı bir kısmı sülfat konjugatları olarak, özellikle de daha fazla aktif östrojenin oluşumu için dolaşımda depo olarak görev alan östron sülfat olarak bulunur.

#### Eliminasyon:

Östradiol, östron ve östirol, glukuronid ve sülfat konjugatları halinde idrarla atılır.

#### Özel hasta grupları

VAGİFEM® 10 mikrogram ile tedavi sırasında östradiolün sistemik emilim derecesi, yalnızca 60-70 yaşlarındaki menopoz sonrası kadınlarda (ortalama yaş 65.4) değerlendirilmiştir.

#### **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

17 $\beta$ -östradiol iyi bilinen bir maddedir. Hiçbir klinik çalışma, bu Kısa Ürün Bilgisinin diğer bölümlerinde hâlihazırda bulunan ilgili klinik güvenilirlik dışında ilave veri sunmamaktadır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

#### **Tablet çekirdeği:**

Hipromelloz

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilir)

Mısır nişastası

Magnezyum stearat

#### **Film kaplama:**

Hipromelloz

Makrogol 6000

### **6.2. Geçimsizlikler**

Yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Buzdolabında saklanmamalıdır. 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Her bir tablet atılabilen, tek-kullanımlık, polietilen/polipropilen bir aplikatör içinde bulunmaktadır. Aplikatörler PVC/alüminyum folyo blisterlerde paketlenmiştir.

18'li paketler, içindeki tabletler ile bir blister paket içinde 6 adet aplikatör olmak üzere 3 blister kart içermektedir.

24'lü paketler, içindeki tabletler ile bir blister paket içinde 6 adet aplikatör olmak üzere 4 blister kart içermektedir.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" gereklerine uygun olarak imha edilmelidir.

17β-östradiolün, suda yaşam için özellikle balık popülasyonu üzerine bir risk oluşturduğu tahmin edilmektedir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.  
Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat: 7  
34335 Etiler - İstanbul Türkiye  
Tel: 0 212 385 40 40  
Faks: 0 212 282 21 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2017/7

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 19.01.2017  
Ruhsat yenileme tarihi: -

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**