

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. Tıbbi Farmasötik Ürünün Adı

Vagifem® Vajinal Tablet

2. Kalitatif ve Kantitatif Bileşimi

Her bir vajinal tablet;
25 mikrograma eşdeğer östradiol hemihidrat içerir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. Farmasötik Formu

Film-kaplı vajinal tablet

Beyaz, film-kaplı, NOVO 279 yazılı her iki yüzü dışbükey tabletler. Çap 6 mm.

Vagifem hidrofilik, selüloz-kaynaklı matriks yapıda olup, nem ile karşılaştığında hidrate olarak 17β-östradiol'ün salınımını sağlar.

4. Klinik Bilgiler

4.1 Terapötik Endikasyonu

Vagifem östrojen eksikliğine bağlı atrofik vajinit tedavisi için endikedir.

65 yaş üzerindeki kadınların tedavisinde deneyimler sınırlıdır.

4.2 Pozoloji ve Kullanım Şekli

Vagifem, aplikatör kullanılarak vajina içine uygulanır.

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. Mükerrer dozdan kaçınılmalıdır.

Vagifem uterusu yerinde olan veya olmayan kadınlarda kullanılabilir.

Tedavi sırasında özellikle ilk 2 hafta süresince minimal absorpsiyon gözlenebilir ancak ilk 2 hafta sonrasında plazma östradiol seviyeleri genellikle postmenopozal sınırları aşmayacağından bir progestagen eklenmesi önerilmemektedir.

Uygulama

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

4.3 Kontrendikasyonlar

- Bilinen, geçirilmiş veya şüphelenilen meme kanseri
- Bilinen veya şüphelenilen östrojene-bağımlı tipte tümörler (ör. endometriyal kanser)
- Tanısı konmamış genital kanama
- Tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazi
- Geçmişteki idiyopatik veya mevcut olan venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner embolizm)
- Bileşiminde bulunan etkin maddeler veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Porfiri

4.4 Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri

Tıbbi muayene/takip

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

replasman tedavisi ile tedavi edilen kadınlarda, riskler ve faydaların zaman içinde dikkatli bir değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Takip edilmesi gerekli durumlar

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

- Leiomyom (uterus fibroidleri) veya endometriyozis
- Tromboembolik bozukluk hikayesi veya risk faktörlerinin varlığı (aşağıya bakınız)
- Hipertansiyon
- Karaciğer bozuklukları (ör. karaciğer adenomu)
- Vasküler tutulumu olan veya olmayan diabetes mellitus
- Kolelithiyazis
- Migren veya (şiddetli) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematozis
- Endometriyal hiperplazi hikayesi (aşağıya bakınız)
- Epilepsi
- Astım
- Otoklerozis

Vagifem'in içeriğindeki düşük doz östradiol'ün lokal olarak uygulanmasına bağlı olarak, yukarıda belirtilen durumların yeniden oluşması veya alevlenmesi, sistemik östrojen tedavisiyle 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

Vagifem tedavisine başlamadan önce, uterusu yerinde olan ve bilinmeyen bir sebep nedeniyle anormal kanaması olan kadınlar veya uterusu yerinde olup da daha önce

sadece östrojen ile tedavi edilmiş kadınlar, endometriyumdaki olası aşırı uyarılma/malignensi ortaya çıkarmak amacıyla özel bir dikkatle incelenmelidir.

Oral östrojenlerle monoterapi sonrası endometriyal kanser riski, hem tedavinin süresi hem de östrojen dozu ile bağlantılıdır. Vagifem içindeki östradiol dozu düşüktür ve tedavi lokaldır. Bazı hastalarda minör derecede sistemik absorpsiyon oluşabilir. Bununla beraber, Vagifem artmış endometriyal hiperplazi ve rahim kanseri riski ile ilişkili değildir. Çünkü Vagifem ile lokal östrojen tedavisi altında sistemik etkinlik yoktur, progestagen eklenmesi önerilmemektedir.

Genel bir kural olarak, jinekolojik incelemeyi de içeren diğer fizik muayeneler yapılmaksızın, östrojen replasman tedavisi bir yıldan uzun bir süre reçete edilmemelidir.

Meme Kanseri

Sistemik östrojen veya östrojen-progestagen tedavisi genellikle rahim veya meme gibi bazı kanser tiplerini artırabilir. Hormon replasman tedavisi alan kadınlardaki meme kanseri riski artışı raporlarına rağmen, lokal uygulanması nedeniyle Vagifem'den artmış bir risk yaratması beklenmemektedir.

Venöz tromboembolizm

Sistemik HRT, daha yüksek venöz tromboembolizm (VTE) gelişme riski ile ilişkilidir, ör. derin ven trombozu veya pulmoner embolizm. Epidemiyolojik çalışmalar ve bir randomize kontrollü çalışma, kullanmayanlara oranla kullananlarda 2-3 kat yüksek risk bulmuştur. Kullanmayanlarda 5 yıllık periyot için VTE vaka sayısı 50-59 yaş arasında her 1000 kadında yaklaşık 3 iken, 60-69 yaş arasında her 1000 kadında 8 olduğu tahmin edilir. 5 yıl HRT kullanan sağlıklı kadınlarda, 5 yıllık yıllık periyot süresince ek VTE vakalarının sayısı 50-59 yaş grubunda her 1000 kadın için 2 ila 6 (en iyi tahmin =4), 60-69 yaş grubunda her 1000 kadın için 5 ila 15 (en iyi tahmin=9) olarak tahmin edilmektedir. Bu tip olayların oluşumu, sonraki yıllara oranla, HRT'nin ilk yılında muhtemelen daha siktir.

VTE için bilinen risk faktörleri genel olarak, kişisel veya ailesel geçmiş öyküsü, ciddi obesite (Vücut kütle indeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$) ve sistemik lupus eritematozis (SLE)'dir. Variköz venlerin VTE'deki muhtemel rolleri hakkında görüş birliği yoktur.

VTE hikayesi veya bilinen trombofilik durumu olan hastalar artmış VTE riskine sahiptirler. HRT bu riski artırabilir. Kişisel veya güçlü ailesel tromboemboli hikayesi, veya tekrarlayan kendiliğinden düşüklükler, trombofilik bozukluğun ekarte edilmesi

amacıyla araştırılmalıdır. Trombofilik faktörlerin tam bir değerlendirilmesi yapılana kadar veya antikoagülan tedavi başlayana dek, bu hastalarda HRT kullanımı kontrendike olarak görülmelidir. Halihazırda antikoagülan tedavi almakta olan kadınlarda HRT kullanımı için risk-yararların dikkatle gözden geçirilmesi gerekir.

VTE riski, uzun süreli hareketsizlik, önemli travma veya cerrahi durumunda geçici olarak yükselebilir. Tüm postoperatif hastalarda olduğu gibi, cerrahiyi takiben venöz tromboemboliyi önlemek amacıyla profilaktik önlemlere titizlikle dikkat edilmelidir. Takiben uzun süreli hareketsizlik ihtimalinin olduğu isteğe bağlı cerrahi, özellikle abdominal veya alt ekstremitelerin ortopedik cerrahisi öncesinde, mümkünse 4-6 hafta önceden HRT'nin geçici olarak bırakılması gündeme gelmelidir. Kadın tamamen hareketlenene kadar tedavi yeniden başlatılmamalıdır.

Eğer tedaviye başladıktan sonra, VTE gelişirse ilaç bırakılmalıdır. Hastalara, tromboemboli için potansiyel bir semptomun (ör. bir bacağın ağrılı şişliği, ani göğüs ağrısı, dispne) farkına vardıklarında acilen doktorları ile temasa geçmeleri söylenmelidir.

Vagifem düşük dozda lokal tedavi için kullanılmaktadır ve VTE için artmış bir risk yaratması beklenmemektedir.

Diğer koşullar

Östrojenler sıvı tutulmasına neden olabilirler ve bu nedenle, kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalar tedavinin ilk haftalarında dikkatli bir şekilde gözlenmelidir. Vagifem'in etkin maddelerinin dolaşımdaki seviyelerinin artması beklendiğinden; son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar da yakından takip edilmelidir.

4.5 Diğer İlaçlarla Etkileşim ve Diğer Etkileşim Türleri

Vagifem içindeki düşük doz östradiol'ün topikal uygulanmasına bağlı olarak, klinik anlamlılıkta etkileşimler beklenmemektedir.

4.6 Gebelik ve Laktasyonda Kullanım

Gebelik kategorisi X'dir.

Vagifem gebelik sırasında endike değildir. Eğer Vagifem ile tedavi sırasında hamilelik oluşursa, tedaviye hemen son verilmelidir. Bugüne kadarki birçok epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, yanlışlıkla östrojene maruz kalan fötuslarda, hiçbir teratojenik veya fötotoksik etkiyi göstermemektedir.

Vagifem laktasyon/süt verme döneminde endike değildir.

4.7 Araç ve Makine Kullanmaya Etkisi

Bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen Etkiler

200'den fazla hastanın 28 haftadan 64 haftaya kadar tedavi edilmesi de dahil olmak üzere, klinik çalışmalarda, 640'tan fazla hasta Vagifem ile tedavi edilmiştir. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, tedavi edilen grupta yüksek sıklıkta oluşan ve östrojenle ilişkili olduğu iyi bilinen advers/ters olaylar "Sık (>1/1000,<1/10)" olarak belirtilmiştir.

Vagifem ile spontan bildirim oranı, 10.000 hasta yılında yaklaşık olarak 1 vakaya karşılık gelmektedir. Artan sıklıkta advers/ters olaylar klinik çalışmalarda gözlenmemiştir, ancak spontan olarak bildirilen ve genel olarak Vagifem tedavisi ile muhtemel ilişkili olduğu düşünülenler "Çok nadir (<1/10.000)" olarak belirtilmiştir.

Pazara çıkış sonrası deneyim, özellikle önemsiz sayılan ve iyi bilinen advers/ters ilaç reaksiyonlarını konu etmektedir. Belirtilen sıklıklar bu bilgiler ışığında yorumlanmalıdır.

En sık bildirilen advers/ters ilaç reaksiyonları: Vajinal akıntı ve vajinal rahatsızlıktır. Östrojenle ilişkili meme ağrısı, periferik ödem ve postmenopozal kanamalar gibi advers/ters olaylar, daha çok Vagifem tedavisinin başlangıcında mevcuttur.

Sistem organ sınıfı	Çok sık >1/100;<1/10	Sık olmayan >1/1,000; <1/100	Nadir >1/10,000; <1/1,000	Çok nadir <1/10,000; izole raporlar dahil
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar	Genital kandidiyazis veya vajinitis ayrıca "üreme sistemi ve meme hastalıklarına bakınız			
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kistler ve polipleri de içeren)				Meme kanseri Endometriyal kanser
İmmun Sistem				Aşırı duyarlılık,

bozuklukları				<i>(başka şekilde sınıflanamayan)</i>
Metabolizma ve beslenme bozuklukları				Sıvı retansiyonu, ayrıca "genel bozukluklar ve uygulama yeri ile ilgili sorunlara bakınız
Psikiyatrik bozukluklar				Uykusuzluk Depresyon
Sinir Sistemi bozuklukları	Başağrısı			Migrende kötüleşme
Vasküler bozukluklar				Derin ven trombozu
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı Karın ağrısı, karında şişkinlik veya karında rahatsızlık Dispepsi Kusma Gaz			Diyare

Sistem organ sınıfı	Çok sık >1/10	Sık >1/100; <1/10	Sık olmayan >1/1,000; <1/100	Nadir >1/10,000; <1/1,000
Deri ve deri altı doku bozuklukları				Ürtiker Döküntü Eritamatöz döküntü <i>(başka şekilde sınıflanamayan)</i> Kaşıntılı döküntü Genital kaşıntı
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Vajinal kanama Vajinal akıntı veya			Endometriyal hiperplazi Vajinal

	vajinal rahatsızlık Meme ödemi veya meme büyümesi, meme ağrısı veya meme hassasiyeti			irritasyon, vajinal ağrı, vajinusmus, Vajinal ülserasyon, ayrıca bakınız “enfeksiyonlar ve enfestasyonlar”
Genel bozukluklar ve uygulama yeri koşulları	Periferik ödem			İlaç etkisizliği
Araştırmalar				Kilo artışı Kan östrojen artışı

4.9 Doz Aşımı

Doz aşımına ait bir vaka bildirilmemiştir.

Vagifem, intravajinal tedavi için tasarlanmıştır. Östradiol dozu çok düşüktür, normal olarak oral sistemik tedavide kullanılan dozlara ulaşabilmek için fazla miktarda tabletin kullanılması gerekir. Tedavi semptomatik olmalıdır.

5. Farmakolojik Özellikler

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: ATC kodu G03C A03

Doğal ve semisentetik östrojenler, salt (Vajinal kullanım için)

Aktif içerik, sentetik 17 β -östradiol, endojen insan östrojeni ile kimyasal ve biyolojik olarak aynı özelliklere sahiptir.

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

Vajina epitelinin olgunlaşması östrojene bağlıdır. Östrojen bazal hücrelerle kıyaslandığında, yüzeysel ve intermediyer hücrelerin sayısını artırır.

Östrojen vajina pH'ını 4.5 altında tutarak, Lactobacillus Döderlein baskın olmak üzere vajinanın normal bakteriyel florasının devamlılığını sağlar.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Östrojen içeren ürünler, cilt, müköz membranlar ve gastrointestinal yoldan iyi emilmektedirler. Östrojenlerin vajinal uygulanması, ilk geçiş metabolizmasından bağımsızdır.

Vagifem'in farmakokinetiğini değerlendirmek üzere tek-merkezli, randomize, çift-kör, iki-periyodlu çapraz bir çalışma yapılmıştır. Tek doz Vagifem'i takiben pik seviyeler yaklaşık olarak 175 pmol/L (48 pg/ml) dir. 14 günlük tedavi sonrası, 17β-östradiolde ortalama seviyelerin postmenopozal aralıkta olduğu sadece marjinal bir emilim saptanabilmektedir.

Ortalama yaşın 52 olduğu daha genç hastalarda yapılan diğer çalışma, 12 haftanın üzerinde uygulanan dönemde, Vagifem'in vajinal uygulanmasının ortalama 50 pg/ml östradiol ortalama C_{max} 'ı oluşturduğunu ve EEA₀₋₂₄ ile ölçülen anlamlı bir birikim yapmadığını göstermiştir (aşağıdaki Tablo 1'e bakınız). Her bir noktadaki ortalama 17β-Östradiol konsantrasyonları normal postmenopozal aralık içinde olmuştur.

Tablo 1

Östradiol için Ortalama (± standart sapma) Farmakokinetik Parametreler

	Zaman		
	0 Hafta	2 Hafta	12 Hafta
FK Parametre			
AUC (pg.hr/ml)	538 (±265)	567 (±246)	563 (±341)
C_{max} (pg/ml)	51 (±34)	47 (±21)	49 (±27)

12 haftalık Vagifem tedavisi boyunca gözlenen östron seviyeleri, herhangi bir östron birikimi göstermemektedir ve incelenen değerler postmenopozal aralık içerisindedir. Östrojen metabolitleri, primer olarak glukuronidler ve sülfatlar halinde idrarla atılır.

5.3 Preklinik Emniyet Verileri

17β-östradiol farmakotoksisite literatürlerinde tarif edilen ve insanlarda etkileri iyi bilinen bir bileşik olduğundan, daha fazla çalışma yapılmamıştır.

6. Farmasötik Bilgiler

6.1 Yardımcı Maddelerin Kalitatif ve Kantitatif Miktarı

Yardımcı madde adı	
Hipromelloz	53.7 mg
Laktoz monohidrat	17.9 mg
Mısır nişastası	8.00 mg
Magnezyum stearat	0.400 mg
Film Kaplama (0.576 mg/tablet)	
Hipromelloz	0.512 mg
Makragol 6000	0.064 mg

6.2 Üretimdeki Temel Proseslerin Tanımı

- 1 Östradiolün süspansiyonu, 2. Granülasyon 3. Tablet Basımı, 4. Film Kaplama, 5. Dolum, 6. Ambalajlama

6.3 Bitmiş Ürün Spesifikasyonları

Test Edilenler	Analiz Metodu	Raf Ömrü Limitleri	Serbest Bırakma Limitleri
İD östradiol	A 3408a/HPLC	-	Uygun
	A2685b/TLC	-	Uygun
Miktar tayini	A 3408a/HPLC	22.5-26.7 µg/tablet (%90-%107)	23.3-26.7 µg/tablet (%93-%107)
Dissolüsyon	A3515a	3 saat:%20-55 ¹⁾	3 saat:%20-55 ¹⁾
	USP App. 1/Avr.Far. Sepet	5 saat:%30-85 ¹⁾	5 saat:%30-85 ¹⁾
		10 saat:≥%80 ¹⁾	10 saat:≥%80 ¹⁾
İçerik Tek Düzeliği	Av.Farm./USP	-	Uygun
Kurutma kaybı	A 1939a/60°C vac.	≤ %5	≤ %5
Sertlik	A 3383a	≥ %20	-

Görünüş	A3384a/gözle inceleme	Uygun ²⁾	Uygun ²⁾
Mikrobiyal Kalite ³⁾	Av. Farm. Kategori 2		
Aerobik bakteriler ve mantarlar		$\leq 10^2/g$	$\leq 10^2/g$
Enterobakterler ve diğer gram-negatif bakteriler		$\leq 10^1/g$	$\leq 10^1/g$
Pseudomonas aeruginosa		1 g'da yok	1g'da yok
Staphylococcus aureus		1 g'da yok	1 g'da yok

1) Dissolüsyon profili, Numune alma zamanı: 3, 5 ve 10 saat.
Çözünen etkin madde miktarındaki limitler etiket içeriğinin yüzdesi olarak ifade edilir.

Yorum:

Kabul edilme seviyesi 1:

6 ünite test edilir.

3 saat: Tek değer %20-55 sınırı dışında olmamalı

5 saat: Tek değer %30-85 sınırı dışında olmamalı

10 saat: Tek değer %80'den az olmamalı

Kabul edilme seviyesi 2:

Eğer sonuçlar 1, 6 seviyesinde onaylanmazsa, ilave üniteler test edilir. Ve 12 ünite kabul edilme seviyesi 2, güçlendirilir.

3 saat: 12 ünitenin ortalama değerleri %20-55 sınırları içinde uzanır. Ve tek değer %10-65 sınırları dışında olmamalıdır.

5 saat: 12 ünitenin ortalama değeri %30-85 sınırları içindedir.

10 saat: 12 ünitenin ortalama değeri %80'den daha az değildir. Ve tek bir değer %70'den az olmamalıdır.

Kabul edilme seviyesi 3:

Eğer sonuçlar 2, 12 seviyesinde onaylanmazsa, ilave üniteler test edilir ve 24 ünite kabul edilme seviyesi 3 güçlendirilir.

3 saat: 24 ünitenin ortalama değeri %20-55 sınırı içinde olmalı; 24 ünite 2 tanesinden daha fazlası %10-65 sınırları dışında olmamalı ve tek değer %0-75 sınırları dışında olmamalı.

5 saat: 24 ünitenin ortalama değeri %30-85 sınırları içinde olmalı.

10 saat: 24 ünitenin ortalama değeri %80'den az değildir. 24 ünite 2 tanesinden daha fazlası %70'den az olmamalı ve tek değer %60'dan az olmamalıdır.

2)Beyaz, film-kaplı, bikonveks tablet, üzeri NOVO 279 işlemeli, çapı 6 mm.

3)Av. Farm.'nin gerekleri

6.4 Geçimsizlik

Yoktur.

6.5 Raf Ömrü

3 yıldır.

6.6 Özel Saklama Koşulları

25°C'nin üzerinde saklanmamalıdır. Buzdolabına konmamalıdır. Orijinal kutusunda saklanmalıdır.

6.7 Ambalajın Türü ve Yapısı

Her bir Vagifem tablet tek-kullanımlık polietilen/polipropilen bir aplikatördedir. Aplikatörler PVC/aluminyum folyo blisterlerde paketlenmiştir.

15'li paketler, içindeki tabletler ile bir blister paket içinde 5 adet aplikatör olmak üzere 3 blister kart içermektedir.

6.8 Kullanma Talimatı

Özel bir yöntem yoktur.

7. Reçeteli – Reçetesiz Satış Şekli

Reçete ile satılır.

8. Ruhsat Sahibinin Adı, Adresi, Tel ve Fax No:

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.

Nispetiye Cad. Akmerkez E 3 Blok, Kat: 7

34335

Etiler-İstanbul

Tel: 0 212 282 21 10

Faks: 0 212 282 21 20

9. Ruhsat Tarih ve No: 11.07.1997 102/11

10. Üretici, Adı-Adresi, Tel-Fax no:

Vagifem® Vajinal Tablet

Tarih: 27.02.2003

**Novo Nordisk
Sağlık Ürünleri
Tic. Lti. Şti.**

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd
Danimarka

00 454 444 88 88
00 454 498 58 00

