**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vagifem 10 microgram, tabletten voor vaginaal gebruik

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor vaginaal gebruik.
Witte, filmomhulde, biconvexe tablet, eenzijdig gegraveerd met de vermelding NOVO 278. 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).

Er is slechts een beperkte ervaring met deze behandeling bij vrouwen ouder dan 65 jaar.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Vagifem wordt intravaginaal toegediend als een lokale oestrogeenbehandeling met behulp van een applicator.

Begindosering: Een tablet voor vaginaal gebruik per dag gedurende twee weken.
Onderhoudsdosering: Een tablet voor vaginaal gebruik tweemaal per week.

De behandeling kan op eender welke dag worden gestart.

Als een patiënte een dosis is vergeten, moet deze worden toegediend zodra ze dit vaststelt. Het gebruik van een dubbele dosis moet worden vermeden.

Bij het opstarten en voortzetten 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 progestageen toe te voegen aan producten met oestrogeen voor vaginaal gebruik waarvoor de systemische blootstelling aan oestrogeen **binnen** het normale postmenopauzale interval blijft, zoals Vagifem (maar zie rubriek 4.4, 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik', 'Endometriumhyperplasie en -carcinoom').

Vagifem kan worden gebruikt door vrouwen met of zonder intacte baarmoeder.
Vaginale infecties moeten behandeld worden voor het opstarten van de behandeling met Vagifem.

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 de applicator weg.

## 4.3 Contra-indicaties

- Aanwezigheid, voorgeschiedenis of vermoeden van borstkanker
- Aanwezigheid, voorgeschiedenis of vermoeden van oestrogeengevoelige kwaadaardige tumoren (bv. endometriumkanker)
- Vaginale bloeding waarvan de oorzaak niet gekend is
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium
- Vroegere of huidige veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Gekende trombofiele aandoeningen (bv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4)
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (bv. angina pectoris, myocardinfarct)
- Acute leveraandoening, of een voorgeschiedenis van leveraandoening, zolang de leverfunctietesten niet genormaliseerd zijn
- Gekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen
- Porfyrie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen mag een HST alleen worden opgestart voor symptomen die de levenskwaliteit ongunstig beïnvloeden. In alle gevallen moeten de risico's en voordelen ten minste jaarlijks zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen en de HST mag alleen worden voortgezet zolang het voordeel opweegt tegen het risico.

Medisch onderzoek/opvolging

Voordat met hormonale therapie wordt gestart of wanneer het gebruik wordt hervat, moet een volledige persoonlijke en familiale anamnese worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (met inbegrip van gynaecologisch en borstonderzoek) dient plaats te vinden, rekening houdend met de anamnese en de contra-indicaties en voorzorgen bij gebruik. Tijdens de behandeling worden regelmatige medische onderzoeken eveneens aanbevolen waarvan de frequentie en de aard individueel worden aangepast. Aan de vrouwen moet worden meegedeeld welke borstveranderingen zij aan hun arts of verpleegkundige moeten melden (zie 'Borstkanker' hieronder). Onderzoeken, met inbegrip van geschikte beeldvormingsinstrumenten, bv. mammografie, dienen te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor screening en aangepast aan de individuele klinische behoeften.

Het farmacokinetische profiel van Vagifem toont aan dat er zeer lage systemische absorptie van oestradiol is tijdens de behandeling (zie rubriek 5.2), echter, daar dit een HST product is, moet het volgende overwogen worden, zeker bij langdurig of herhaaldelijk gebruik van dit product.

Aandoeningen waarbij opvolging noodzakelijk is

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

- Leiomyoma (baarmoederfibromen) of endometriose
- Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder)
- Risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren, bv. borstkanker bij familieleden in de 1ste graad
- Hypertensie
- Leveraandoeningen (bv. leveradenoom)
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire verwikkelingen
- Cholelithiasis
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn
- Systemische lupus erythematodes
- Voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder)
- Epilepsie
- Astma
- Otosclerose.

Het farmacokinetische profiel van Vagifem toont aan dat er zeer lage absorptie van oestradiol is tijdens de behandeling (zie rubriek 5.2). Daarom is heroptreden of verergering van bovengenoemde aandoeningen minder waarschijnlijk dan bij systemische oestrogeenbehandeling.

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken

De behandeling dient te worden gestaakt in geval van een contra-indicatie en in de volgende situaties:

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

Endometriumhyperplasie en -carcinoom

Vrouwen met een intacte baarmoeder met abnormale bloedingen van onbekende oorsprong of vrouwen met een intacte baarmoeder die reeds zijn behandeld via oestrogeenmonotherapie dienen extra zorgvuldig te worden onderzocht om overstimulatie/maligniteit van het endometrium uit te sluiten voordat de behandeling met Vagifem wordt gestart.

Bij vrouwen met een intacte baarmoeder is het risico op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom verhoogd bij langdurig gebruik van een systemische behandeling met oestrogenen alleen. Het wordt niet aanbevolen om progestageen toe te voegen aan producten met oestrogeen voor vaginaal gebruik waarvoor de systemische blootstelling aan oestrogeen binnen het normale postmenopauzale interval blijft, zoals Vagifem.

Gedurende behandeling met Vagifem, kan een minimale systemische absorptie voorkomen bij sommige patiëntes, vooral gedurende de eerste twee weken met eenmaal daagse toediening. Echter, de gemiddelde plasmaconcentraties voor E2 ($C_{gem\ (0\text{-}24)}$) bleven op alle beoordeelde dagen bij alle patiëntes binnen het normale postmenopauzale interval (zie rubriek 5.2).

De veiligheid voor het endometrium bij langdurig (meer dan één jaar) of herhaaldelijk gebruik van lokaal vaginaal toegediend oestrogeen is onzeker. Daarom moet, bij herhaaldelijk gebruik, de behandeling minstens jaarlijks herzien worden, met extra aandacht voor enig symptoom van endometriumhyperplasie of –carcinoom.

In het algemeen geldt dat substitutietherapie met oestrogenen niet langer dan één jaar moet worden voorgeschreven zonder opnieuw een lichamelijk onderzoek, inclusief gynaecologisch onderzoek, uit te voeren. Als er op eender welk ogenblik bloedingen of spotting optreden gedurende de behandeling, dient de oorzaak te worden onderzocht. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie nodig is om een maligniteit van het endometrium te kunnen uitsluiten. De patiënte moet worden aangeraden contact op te nemen met haar arts in geval er bloedingen of spotting optreden tijdens de behandeling met Vagifem.

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

*De volgende risico's zijn in verband gebracht met **systemische** HST en zijn in mindere mate van toepassing op producten met oestrogeen voor vaginaal gebruik, waarvoor de systemische blootstelling aan oestrogeen **binnen** het normale postmenopauzale interval blijft. Ze moeten echter worden overwogen in geval van langdurig of herhaald gebruik van dit product.*

Borstkanker

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.

Ovariumkanker

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom.

Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die **systemische** HST met alleen oestrogeen gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen 5 jaar van gebruik, en weer progressief afneemt na beëindiging van de behandeling.

Veneuze trombo-embolie

**Systemische** HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal verhoogd risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), nl. een diepe veneuze trombose of een longembolie. De kans op een VTE is waarschijnlijker tijdens het eerste jaar van HST dan daarna (zie rubriek 4.8).

Patiëntes met gekende trombofilie hebben een verhoogd risico op VTE en het gebruik van HST kan bijdragen aan dit risico. Daarom is HST gecontra-indiceerd bij deze patiëntes (zie rubriek 4.3).

Algemeen erkende risicofactoren voor het optreden van VTE zijn onder meer het gebruik van oestrogenen, oudere leeftijd, een belangrijke chirurgische ingreep, verlengde immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/postpartum periode, systemische lupus erythematodes (SLE) en kanker. Er is geen consensus inzake de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiënten dienen profylactische maatregelen overwogen te worden om VTE na chirurgie te voorkomen. Indien na electieve chirurgie langdurige immobilisatie verwacht wordt, wordt aangeraden de HST 4 tot 6 weken voor de ingreep tijdelijk te onderbreken. De behandeling mag pas hervat worden nadat de patiënte weer volledig mobiel is.

Bij vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van VTE maar met een eerstegraadsfamilielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd, zou screening aangeboden kunnen worden na zorgvuldige bespreking van de beperkingen ervan (slechts een beperkt deel van de trombofiele defecten wordt geïdentificeerd bij screening).

Indien een trombofiel defect vastgesteld wordt; geassocieerd met een familiale voorgeschiedenis van trombose of indien het defect ‘ernstig’ is (bv. antitrombine-, proteïne S-, proteïne C-deficiëntie of een combinatie van defecten), is HST gecontra-indiceerd.

Bij vrouwen die reeds een chronische antistollingstherapie krijgen, dient een zorgvuldige afweging van de risico-batenbalans van het gebruik van HST te worden gemaakt.

Ingeval zich een VTE ontwikkelt na de aanvang van de behandeling, dient deze onderbroken te worden. Patiëntes moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact dienen op te nemen met hun arts bij het optreden van mogelijke trombo-embolische symptomen (bv. pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire hartziekten

Gerandomiseerde gecontroleerde gegevens hebben geen verhoogd risico gevonden van coronaire hartziekten bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan en een **systemische** behandeling met oestrogeen alleen gebruiken.

Ischemisch cerebrovasculair accident

**Systemische** behandeling met oestrogeen alleen wordt geassocieerd met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of de tijd die is verstreken sinds de menopauze. Aangezien het risico op een beroerte op basisniveau echter sterk afhankelijk is van de leeftijd, zal het totale risico op een ischemisch cerebrovasculair accident bij vrouwen die een HST gebruiken, stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Andere aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken en daarom moeten patiëntes met een verminderde hart- of nierfunctie van dichtbij gevolgd worden.

Vrouwen met een voorafbestaande hypertriglyceridaemie moeten zorgvuldig opgevolgd worden tijdens een oestrogeen- of een hormonale substitutietherapie, omdat zeldzame gevallen van een sterke toename van de plasmatriglyceriden die leidde tot pancreatitis, werden gerapporteerd tijdens oestrogeenbehandeling bij deze vrouwen.

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

Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroxine-bindend globuline (TBG), leidend tot een toename van de totale spiegels van circulerende schildklierhormonen (gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, *protein-bound iodine*), de T4-spiegels (kolom of radio-immunoassay)) of de T3-spiegels (radio-immunoassay). De resine-opname van T3 neemt af ten gevolge van de gestegen TBG-spiegels. De vrije T3- en T4-waarden blijven onveranderd. De serumspiegels van andere bindingseiwitten, zoals het cortisol-bindend globuline (CBG, *cortisol binding globulin*) en het geslachtshormoon-bindend globuline (SHBG, *sex hormone binding globulin*), kunnen ook toenemen, respectievelijk leidend tot de stijging van de bloedspiegels van corticosteroïden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensinogeen/renine-substraat, alpha-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

De minimale systemische absorptie van oestradiol, wanneer lokaal vaginaal toegediend (zie rubriek 5.2 ‘Farmacokinetische eigenschappen’), leidt mogelijk tot minder uitgesproken effect op plasmabindingseiwitten dan systemisch toegediende hormonen.

HST verbetert de cognitieve functies niet. Er is enige indicatie in de WHI-studie van een verhoogd risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die beginnen met het innemen van een continue gecombineerde HST of oestrogeen alleen na de leeftijd van 65 jaar.

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

De gegevens omtrent de risico’s verbonden aan HST in de behandeling van premature menopauze zijn beperkt. Echter, als gevolg van het lage absolute risico bij jongere vrouwen zou de risico-batenbalans voor deze vrouwen voordeliger kunnen zijn dan voor oudere vrouwen.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vanwege de vaginale toediening en minimale systemische absorptie is het onwaarschijnlijk dat enig klinisch relevante geneesmiddeleninteracties zich zullen voordoen met Vagifem. Er moet echter rekening worden gehouden met interacties met andere lokaal toegepaste vaginale behandelingen.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Vagifem is niet aangewezen tijdens de zwangerschap. Indien tijdens de behandeling met Vagifem een zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.
Tot dusver toonden resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor beoordeling van effecten van accidentele foetale blootstelling aan oestrogenen geen teratogene of foetotoxische effecten aan.

Borstvoeding

Vagifem is niet aangewezen tijdens de borstvoeding.

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

Geen bekend effect.

## 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies:

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

Oestrogeen-gerelateerde bijwerkingen, zoals pijnlijke borsten, perifeer oedeem en postmenopauzale bloedingen, zijn gemeld met Vagifem 10 microgram in zeer lage frequenties, vergelijkbaar met placebo. Als deze bijwerkingen optreden, treden zij naar alle waarschijnlijkheid alleen bij de aanvang van de behandeling op. Hierna vindt u de waargenomen bijwerkingen met een hogere frequentie bij patiëntes behandeld met Vagifem 10 microgram vergeleken met placebo en die mogelijk gerelateerd zijn aan de behandeling.

| Systeem/orgaanklasse | **Vaak**<br>**≥ 1/100; < 1/10** | **Soms**<br>**≥ 1/1.000; < 1/100** | **Zeldzaam**<br>**≥ 1/10.000; < 1/1.000** |
|---|---|---|---|
| **Infecties en parasitaire aandoeningen** | | Vulvovaginale schimmelinfectie | |
| **Zenuwstelselaandoeningen** | Hoofdpijn | | |
| **Maagdarmstelsel-aandoeningen** | Buikpijn | Misselijkheid | |
| **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen** | Vaginale bloedingen, vaginale afscheiding of vaginaal ongemak | | |
| **Huid- en onderhuid-aandoeningen** | | Huiduitslag | |
| **Onderzoeken** | | Gewichtstoename | |
| **Bloedvataandoeningen** | | Opvliegers<br>Hypertensie | |

Post-marketingervaring:

Naast bovenvermelde bijwerkingen werden de onderstaande bijwerkingen spontaan gerapporteerd bij patiëntes die werden behandeld met Vagifem 10 microgram, waarbij een causaal verband als mogelijk wordt geacht. De frequenties van de hieronder genoemde bijwerkingen kunnen niet worden geïnterpreteerd omdat deze reacties vrijwillig worden gemeld uit een niet gekende populatieomvang.

- Benigne en maligne neoplasmata (inclusief cysten en poliepen): borstkanker, endometriumkanker
- Immuunsysteemaandoeningen: systemische overgevoeligheidsreacties (bv. anafylactische reactie/shock)
- Voedings- en stofwisselingsstoornissen: vochtretentie
- Psychische stoornissen: slapeloosheid
- Zenuwstelselaandoeningen: verergerde migraine
- Bloedvataandoeningen: diepe veneuze trombose
- Maagdarmstelselaandoeningen: diarree
- Huid- en onderhuidaandoeningen: jeuk, huiduitslag, urticaria
- Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: endometriumhyperplasie, vulvovaginale pijn[1], genitale jeuk
- Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: reactie op de toedieningsplaats[2], niet-werkzaam geneesmiddel, letsel geassocieerd met hulpmiddel[3]

[1] Inclusief branderig gevoel in de vulvovaginale zone
[2] Lokale allergische reacties inclusief vulvovaginaal erytheem, genitaal erytheem, vulvovaginale uitslag, genitale uitslag
[3] Klein lokaal trauma veroorzaakt door de intravaginale applicator

Andere bijwerkingen werden gerapporteerd geassocieerd met systemische oestrogeen-progestageenbehandeling. Aangezien risico-inschattingen gebaseerd zijn op systemische blootstelling, is het niet geweten hoe deze van toepassing zijn op lokale behandelingen:

- Galblaasaandoeningen
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura
- Waarschijnlijke dementie bij een leeftijd boven 65 jaar (zie rubriek 4.4).

**Klasse-effecten geassocieerd met systemische HST**

*De volgende risico's zijn in verband gebracht met systemische HST en zijn in mindere mate van toepassing op producten met oestrogeen voor vaginaal gebruik, waarvoor de systemische blootstelling aan oestrogeen binnen het normale postmenopauzale interval blijft.*

**Ovariumkanker**

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 momenteel systemische HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95% BI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die 5 jaar HST gebruikten, 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 in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2.000 de diagnose ovariumcarcinoom.

**Risico op veneuze trombo-embolie**

**Systemische** HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger relatief risico op het ontstaan van veneuze trombo-embolie (VTE), nl. een diepe veneuze trombose of een longembolie. Het optreden van dit soort bijwerkingen is waarschijnlijker in de loop van het eerste jaar van gebruik van HST (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI-studies zijn hierna weergegeven:

**WHI-studies – Bijkomend risico op VTE over een gebruiksperiode van 5 jaar**

| Leeftijdscategorie (in jaren) | Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-arm over een periode van 5 jaar | Relatief risico en 95% BI | Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters |
|---|---|---|---|
| **Oraal oestrogeen alleen*** | | | |
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6-2,4) | 1 (-3-10) |

* Studie bij vrouwen zonder baarmoeder

**Risico op ischemisch cerebrovasculair accident**

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

Het relatieve risico is niet afhankelijk van leeftijd of duur van het gebruik, maar het basisrisico is sterk afhankelijk van de leeftijd. Het totale risico op een cerebrovasculair accident bij vrouwen die HST gebruiken zal stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

**Gecombineerde WHI-studies – Bijkomend risico op ischemisch cerebrovasculair accident* over een gebruiksperiode van 5 jaar**

| Leeftijdscategorie (in jaren) | Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-arm over een periode van 5 jaar | Relatief risico en 95% BI | Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar |
|---|---|---|---|
| 50-59 | 8 | 1,3 (1,1-1,6) | 3 (1-5) |

* Er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemisch en hemorragisch 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

## 4.9 Overdosering

Vagifem is aangewezen voor intravaginaal gebruik en de estradioldosis is zeer laag. Een overdosis is daarom onwaarschijnlijk, maar als deze optreedt, moet de behandeling symptomatisch zijn.

# 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Natuurlijke en semisynthetische oestrogenen, enkelvoudig.

ATC-code: G03CA03

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

Endogeen 17β-estradiol induceert en onderhoudt de primaire en secundaire vrouwelijke geslachtskenmerken. Het biologische effect van 17β-estradiol wordt teweeggebracht door een aantal specifieke oestrogeenreceptoren. Het steroïd-receptorcomplex is gebonden aan het cel-DNA en induceert de synthese van specifieke eiwitten.

De ontwikkeling van het vaginale epitheel is afhankelijk van oestrogenen. Oestrogenen verhogen het aantal oppervlakkige en intermediaire 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 symptomen van oestrogeendeficiëntie: vaginaal toegediende oestrogenen verlichten de symptomen van vaginale atrofie als gevolg van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen.

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde multicenter-studie met parallelgroep werd uitgevoerd gedurende 12 maanden om de werkzaamheid en veiligheid van Vagifem 10 microgram bij de behandeling van symptomen van postmenopauzale vaginale atrofie na te gaan.

Na 12 weken behandeling met Vagifem 10 microgram toonde het verschil t.o.v. de start van de studie, in vergelijking met de placebobehandeling, significante verbeteringen aan bij de drie primaire eindpunten: de Vaginale Maturatie-Index en -Waarde, normalisatie van de vaginale pH en vermindering van de matige/ernstige urogenitale symptomen die door de vrouwen als het meest hinderlijk werden beschouwd.

De veiligheid met betrekking tot het endometrium bij behandeling met Vagifem 10 microgram werd nagegaan in de voorgaand vermelde studie en in een tweede, open-label, multicenter-studie. In totaal ondergingen 386 vrouwen een endometriumbiopsie aan het begin en aan het einde van 52 weken behandeling. De incidentie van hyperplasie en/of carcinoom was 0,52% (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,06%, 1,86%), wat erop wijst dat er geen verhoogd risico is.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

*Absorptie*

Oestrogenen worden goed geabsorbeerd door de huid, de muceuze membranen en de gastro-intestinale tractus. Na vaginale toediening wordt estradiol geabsorbeerd, waardoor first-pass-metabolisme wordt omzeild.

Een monocentrische, gerandomiseerde, open label studie met parallelgroep en meervoudige dosering werd gedurende 12 weken uitgevoerd om de mate van systemische absorptie van estradiol te beoordelen na toediening van de Vagifem 10 microgram tablet. Patiëntes kregen na randomisatie 1:1 ofwel 10 microgram ofwel 25 microgram Vagifem. De plasmaconcentraties aan estradiol (E2), oestron (E1) en oestronsulfaat (E1S) werden 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 het begin van de studie op behandelingsdag 1, 14 en 83, wat statistisch significant was op dag 1 en 14 (tabel 1). De gemiddelde plasmaconcentraties voor E2 ($C_{gem\ (0-24)}$) bleven op alle beoordeelde dagen echter bij alle patiëntes binnen het normale postmenopauzale interval. De gegevens van dag 82 en 83 wijzen erop dat er in vergelijking met het begin van de studie geen cumulatief effect optreedt tijdens de tweemaal wekelijkse onderhoudstherapie.

**Tabel 1 Waarden van farmacokinetische parameters voor plasmaconcentraties van estradiol (E2)**

| | **Vagifem 10 microgram** | |
|---|---|---|
| | $AUC_{(0-24)}$ pg.h/ml (geom. gem.) | $C_{gem(0-24)}$ pg/ml (geom. gem.) |
| 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 waargenomen na 12 weken toediening van Vagifem 10 microgram was niet hoger dan de concentraties bij het begin van de studie, wat wil zeggen dat er geen accumulatie van oestron of oestronsulfaat werd waargenomen.

*Verdeling*

De verdeling van exogene oestrogenen is vergelijkbaar met die van endogene oestrogenen. Oestrogenen zijn sterk verdeeld 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 het geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) en albumine.

*Metabolisatie*

Exogene oestrogenen worden op dezelfde wijze gemetaboliseerd als endogene oestrogenen. De metabole transformaties vinden voornamelijk in de lever plaats. Estradiol wordt reversibel omgezet in oestron, en beide stoffen kunnen worden omgezet in oestriol, wat de belangrijkste metaboliet is die wordt uitgescheiden via de urine. Bij postmenopauzale vrouwen bestaat een aanzienlijk deel van de circulerende oestrogenen als sulfaatconjugaten, vooral oestronsulfaat, wat fungeert als circulerend reservoir voor de vorming van actievere oestrogenen.

*Eliminatie*

Estradiol, oestron en oestriol 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 ouder dan 60-70 jaar (gemiddelde leeftijd 65,4 jaar).

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

17β-estradiol is een goed gekende stof. Niet-klinische studies leverden naast de gegevens die reeds zijn vermeld in andere rubrieken van de SPK geen aanvullende gegevens op die relevant zijn voor de klinische veiligheid.

# 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 wegwerpapplicator voor eenmalig gebruik. De applicators zijn afzonderlijk verpakt in blisterverpakkingen van PVC/aluminiumfolie.

18 tabletten voor vaginaal gebruik met applicators.
24 tabletten voor vaginaal gebruik met applicators.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Er wordt verwacht dat 17β-estradiol waarschijnlijk een risico zal vormen voor het aquatisch milieu, voornamelijk voor de vispopulatie.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novo Nordisk Pharma
Alfons Gossetlaan 32E/202
1702 Groot-Bijgaarden
België

## 8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE369031

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05/2010
Datum van laatste verlenging: 03/2015

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten: www.fagg.be.

1/3