

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vagifem, 10 mikrogramów, tabletki dopochwowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dopochwowa zawiera: estradiol półwodny w ilości odpowiadającej 10 mikrogramom estradiolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dopochwowa.

Biała, powlekana, dwuwypukła tabletki z wytłoczonym napisem NOVO 278 z jednej strony, o średnicy 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zanikowego zapalenia pochwy spowodowanego niedoborem estrogenów u kobiet w okresie pomenopauzalnym (patrz punkt 5.1).

Doświadczenie w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Vagifem jest podawany dopochwowo w miejscowym leczeniu estrogenowym z użyciem aplikatora.

Dawka początkowa: jedna tabletki dopochwowa raz na dobę przez dwa tygodnie.

Dawka podtrzymująca: jedna tabletki dopochwowa dwa razy w tygodniu.

Leczenie może być rozpoczęte w dowolnym dniu.

Jeśli dawka została pominięta, należy ją przyjąć tak szybko, jak to jest możliwe. Należy unikać stosowania podwójnej dawki.

Rozpoczęcie oraz kontynuacja leczenia objawów pomenopauzalnych powinny przebiegać z zastosowaniem najmniejszej skutecznej dawki w możliwie najkrótszym czasie (patrz także punkt 4.4).

W przypadku stosowania produktów leczniczych, takich jak Vagifem, zawierających estrogen do stosowania dopochwowego, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen **pozostaje w zakresie** odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego, dodatkowe stosowanie progestagenu nie jest zalecane (patrz także punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”, „Hiperplazja i rak endometrium”).

Produkt Vagifem może być stosowany zarówno u kobiet z zachowaną macicą, jak i u kobiet po histerektomii.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Vagifem powinny zostać wyleczone wszystkie zakażenia pochwy.

Sposób podawania

1. Otworzyć opakowanie od strony tłoczka.
2. Wprowadzić aplikator do pochwy do momentu, aż będzie wyczuwalny opór (8-10 cm).
3. Uwolnić tabletkę poprzez naciśnięcie tłoczka.
4. Usunąć aplikator i wyrzucić go.

4.3 Przeciwwskazania

- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie raka piersi
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie estrogenozależnych guzów złośliwych (np. rak endometrium)
- Niezdiagnozowane krwawienia z narządów płciowych
- Nieleczona hiperplazja endometrium
- Przebyta lub czynna idiopatyczna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- Rozpoznane zaburzenia ze skłonnością do zakrzepicy (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4)
- Czynna lub przebyta niedawno choroba zakrzepowo-zatorowa naczyń tętniczych (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego)
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby występująca w przeszłości, o ile wyniki prób wątrobowych nie wróciły do wartości prawidłowych
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów pomenopauzalnych hormonalna terapia zastępcza (HTZ) powinna być stosowana jedynie w przypadku występowania objawów mających negatywny wpływ na jakość życia pacjentki. We wszystkich przypadkach należy przeprowadzić dokładną ocenę korzyści do ryzyka przynajmniej raz w roku i kontynuować HTZ tak długo, jak korzyści z leczenia przewyższają ryzyko związane z jej stosowaniem.

Badania lekarskie/badania kontrolne

Przed rozpoczęciem lub ponownym włączeniem leczenia hormonalnego należy zebrać pełen wywiad lekarski, w tym wywiad rodzinny. Badanie fizykalne (w tym badanie narządów miednicy i piersi) powinno być wykonywane z uwzględnieniem informacji zebranych podczas wywiadu oraz przeciwwskazań i ostrzeżeń dotyczących stosowania. W trakcie leczenia należy przeprowadzać okresowe badania lekarskie, dostosowując ich częstość i rodzaj do konkretnego przypadku. Kobiety powinny zostać poinformowane o konieczności powiadomienia lekarza lub pielęgniarki o wystąpieniu jakichkolwiek zmian w piersiach (patrz „Rak piersi” poniżej). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednią diagnostykę obrazową np. mammografię, należy przeprowadzać według ogólnie przyjętego schematu badań przesiewowych dostosowując go do indywidualnych potrzeb.

Profil farmakokinetyczny produktu Vagifem wskazuje na bardzo małe wchłanianie ogólnoustrojowe estradiolu podczas leczenia (patrz punkt 5.2), które powinno być wzięte pod uwagę przed rozpoczęciem stosowania HTZ, zwłaszcza w przypadku długoterminowego lub ponownego stosowania tego produktu.

Stany wymagające szczególnej uwagi

Jeśli którykolwiek z niżej wymienionych stanów występuje u pacjentki obecnie, występował w przeszłości i (lub) nasilił się w okresie ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego, pacjentka wymaga wnikliwej obserwacji. Należy wziąć pod uwagę poniżej wymienione stany, które mogą wystąpić ponownie lub nasilić się w trakcie leczenia estrogenami:

- mięśniaki gładkokomórkowe (włókniakomięśniaki macicy) lub endometrioza;
- czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej (patrz poniżej);

- czynniki ryzyka guzów estrogenozależnych, np. występowanie raka piersi u krewnych pierwszego stopnia;
- nadciśnienie tętnicze;
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby);
- cukrzyca z lub bez powikłań naczyniowych;
- kamica żółciowa;
- migrena lub (silne) bóle głowy;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz poniżej);
- padaczka;
- astma;
- otoskleroza.

Podczas leczenia profil farmakokinetyczny produktu Vagifem wskazuje na bardzo małe wchłanianie ogólnoustrojowe estradiolu (patrz punkt 5.2). Dlatego też ponowne wystąpienie lub nasilenie się wyżej wymienionych stanów jest mniej prawdopodobne niż podczas ogólnoustrojowego stosowania estrogenów.

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy przerwać w wypadku stwierdzenia przeciwwskazań oraz w następujących przypadkach:

- żółtaczką lub pogorszenie czynności wątroby;
- istotny wzrost ciśnienia tętniczego krwi;
- napady bólów głowy o charakterze migrenowym;
- ciąża.

Hiperplazja i rak endometrium

Kobiety z zachowaną macicą i nieprawidłowymi krwawieniami o nieznannej etiologii oraz kobiety z zachowaną macicą, które wcześniej były leczone estrogenami w monoterapii, przed rozpoczęciem leczenia produktem Vagifem powinny być dokładnie zbadane w celu wykluczenia hiperstymulacji/nowotworu złośliwego endometrium.

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko wystąpienia hiperplazji i raka endometrium zwiększa się w przypadku ogólnoustrojowego stosowania estrogenów w monoterapii przez dłuższy czas.

W przypadku stosowania produktów leczniczych, takich jak Vagifem, zawierających estrogen do stosowania dopochwowego, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego, dodatkowe stosowanie progestagenu nie jest zalecane.

W trakcie leczenia produktem Vagifem, u niektórych pacjentek może się on wchłaniać w niewielkim stopniu ogólnoustrojowo, szczególnie podczas pierwszych dwóch tygodni podawania leku raz na dobę. Jednakże, średnie stężenia ($C_{sr(0-24)}$) E2 w osoczu krwi mieściły się w zakresie wartości prawidłowych dla okresu pomenopauzalnego we wszystkich obserwowanych dniach u wszystkich pacjentek (patrz punkt 5.2).

Bezpieczeństwo endometrium w przypadku długoterminowego (dłużej niż jeden rok) lub ponownego stosowania miejscowego estrogenu dopochwowo jest nieokreślone. Dlatego też, w przypadku ponownego zastosowania produktu, leczenie powinno być kontrolowane przynajmniej raz w roku, ze zwróceniem szczególnej uwagi na jakiegokolwiek objawy hiperplazji lub raka endometrium.

Zgodnie z ogólną zasadą terapia zastępcza estrogenem nie powinna być stosowana dłużej niż jeden rok bez wykonania dodatkowego badania lekarskiego, w tym badania ginekologicznego. Jeśli w dowolnym momencie leczenia pojawi się krwawienie lub plamienie, przyczynę należy zdiagnozować. Może to oznaczać konieczność wykonania biopsji endometrium w celu wykluczenia nowotworu złośliwego endometrium. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia krwawień lub plamień podczas leczenia produktem Vagifem.

Stymulacja estrogenami stosowanymi w monoterapii może prowadzić do zmian przednowotworowych lub nowotworowych w przetrwałych ogniskach endometriozy. Dlatego też zaleca się szczególną ostrożność podczas stosowania leku u kobiet po histerektomii wykonanej z powodu endometriozy, w szczególności, jeśli przetrwały u nich ogniska endometriozy.

*Opisane zagrożenia są związane z **ogólnoustrojowym** stosowaniem HTZ i w mniejszym stopniu dotyczą produktów leczniczych zawierających estrogen do stosowania dopochwowego, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen **pozostaje w zakresie** odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego. Zagrożenia te należy jednak uwzględnić w przypadku długotrwałego lub wielokrotnego stosowania tego produktu leczniczego.*

Rak piersi

Dane epidemiologiczne z szeroko zakrojonej metaanalizy nie wskazują na ryzyko raka piersi u kobiet bez tej choroby w wywiadzie, przyjmujących małe dawki estrogenów stosowanych dopochwowo. Nie wiadomo, czy małe dawki estrogenów stosowanych dopochwowo zwiększają prawdopodobieństwo wznowy raka piersi.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących wyłącznie estrogenową HTZ ogólnoustrojowo.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego typu zaburzeń jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).

U pacjentek z rozpoznaną skłonnością do zakrzepicy istnieje większe ryzyko wystąpienia ŻChZZ, a stosowanie HTZ może zwiększyć to ryzyko. U tych pacjentek HTZ jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Uznane czynniki ryzyka ŻChZZ to: ogólnoustrojowe stosowanie estrogenów, starszy wiek, duże zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała, WMC > 30 kg/m²), ciąża/okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) i nowotwór. Nie ma zgodnego poglądu o możliwym wpływie żyłaków na ŻChZZ.

Tak jak u wszystkich pacjentek w okresie pooperacyjnym należy rozważyć zastosowanie leczenia profilaktycznego w celu zapobiegania ŻChZZ. Zaleca się okresowe odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed operacją w przypadku, gdy długotrwałe unieruchomienie jest związane z planową operacją. Leczenia nie należy wznawiać do czasu, aż pacjentka odzyska pełną zdolność ruchową.

U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, ale z zakrzepicą w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia w młodym wieku, może zostać zaproponowane badanie przesiewowe po starannym rozważeniu jego ograniczeń (jedynie część zaburzeń o typie skłonności do zakrzepicy jest wykrywana w czasie badania przesiewowego).

HTZ jest przeciwwskazana jeśli zidentyfikowano zaburzenie o typie skłonności do zakrzepicy, inne niż zakrzepica u członków rodziny lub, jeśli zaburzenie jest ciężkie (np. niedobory antytrombiny, białka S lub białka C, lub łączne występowanie tych zaburzeń).

U kobiet stosujących przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe konieczne jest dokładne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka zastosowania HTZ.

Jeśli ŻChZZ rozwinie się po rozpoczęciu leczenia, lek należy odstawić. Należy poinformować pacjentki o konieczności natychmiastowego kontaktu z lekarzem w przypadku podejrzenia objawów mogących świadczyć o chorobie zakrzepowo-zatorowej (np. bolesny obrzęk nóg, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba naczyń wieńcowych

Na podstawie danych z randomizowanych badań z grupą kontrolną wykazano brak zwiększenia ryzyka wystąpienia choroby naczyń wieńcowych u kobiet po histerektomii stosujących **ogólnoustrojową** terapię wyłącznie estrogenami.

Udar niedokrwienny

Ogólnoustrojowa terapia wyłącznie estrogenami związana jest z 1,5-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. Względne ryzyko nie ulega zmianie wraz z wiekiem lub czasem od wystąpienia menopauzy. Jednakże, w związku z tym, że ryzyko wystąpienia udaru mózgu jest silnie związane z wiekiem, całkowite ryzyko wystąpienia udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne schorzenia

Stosowanie estrogenów może powodować retencję płynów i dlatego pacjentki z chorobami serca lub nerek należy dokładnie obserwować.

Kobiety z występującą wcześniej hipertrójglicerydemią powinny być ściśle monitorowane podczas stosowania estrogenów lub preparatów złożonych w HTZ z uwagi na rzadkie przypadki znacznie zwiększonego stężenia trójglicerydów w osoczu, które może prowadzić do zapalenia trzustki, stwierdzonego w tej grupie pacjentek.

Estrogeny powodują zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormon tarczycy (TBG). Prowadzi to do zwiększenia całkowitego stężenia wolnego (niezwiązanego) hormonu tarczycy, mierzonego za pomocą takich parametrów jak jod związany z białkiem (PBI), stężenie T4 (oceniane metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) lub T3 (oceniane metodą radioimmunologiczną). Wychwył T3 na żywicy jest zmniejszony, co odzwierciedla zwiększenie TBG. Stężenie niezwiązanego T3 i T4 pozostaje bez zmian. Zwiększenie stężenia w osoczu innych białek wiążących, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. Corticoid binding globulin, CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. sex-hormone-binding globuline, SHBG), prowadzi do zwiększenia, odpowiednio, stężenia wolnych kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenie niezwiązanych lub czynnych biologicznie hormonów pozostaje bez zmian. Stężenie innych białek osocza może być zwiększone (substraty układu angiotensynogen/renina, α -1-antytrypsyna, ceruloplazmina).

Minimalne ogólnoustrojowe wchłanianie estradiolu podczas podawania miejscowego, dopochwowo (patrz punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”) prawdopodobnie skutkuje mniejszym wpływem na wiążące białka osocza w porównaniu z ogólnoustrojowym stosowaniem hormonów.

HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Dane pochodzące z badania WHI wskazują na to, że istnieje zwiększone ryzyko demencji u kobiet rozpoczynających ciągłą terapię złożoną lub wyłącznie estrogenową HTZ w wieku powyżej 65 lat.

Zastosowanie dopochwowego aplikatora może spowodować niewielkie miejscowe uszkodzenie, szczególnie u kobiet z ciężkimi zmianami zanikowymi pochwy.

Dowody odnośnie ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Z powodu niskiego poziomu całkowitego ryzyka u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka może być u nich bardziej korzystny niż u starszych kobiet.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W związku z dopochwową drogą podania produktu leczniczego Vagifem oraz niewielkim wchłanianiem ogólnoustrojowym jest mało prawdopodobne, że ten produkt leczniczy spowoduje wystąpienie klinicznie istotnych interakcji leków. Należy jednak wziąć pod uwagę interakcje z innymi miejscowymi metodami leczenia stosowanymi dopochwowo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu Vagifem jest niewskazane w ciąży. Jeśli w trakcie stosowania produktu Vagifem zostanie stwierdzona ciąża, leczenie należy natychmiast przerwać. Wyniki większości aktualnych badań epidemiologicznych, w których doszło do nieumyślnego narażenia płodu na działanie estrogenów wskazują na brak działania teratogennego lub toksycznego na płód.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu Vagifem nie jest wskazane w czasie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest znany wpływ produktu Vagifem na prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych

W badaniach klinicznych z udziałem ponad 673 pacjentek stosujących produkt Vagifem 10 mikrogramów u ponad 497 pacjentek zastosowano leczenie trwające do 52 tygodni.

Podczas leczenia produktem Vagifem 10 mikrogramów bardzo rzadko zgłaszano (tj. z porównywalnie małą częstością, jak przy podawaniu placebo) działania niepożądane zależne od estrogenu, takie jak ból piersi, obrzęki obwodowe i krwawienia pomenopauzalne. Nawet, jeśli się pojawiły, najczęściej występowały tylko w początkowym okresie leczenia. Poniżej wymieniono działania niepożądane występujące częściej u pacjentek leczonych produktem Vagifem 10 mikrogramów niż u pacjentek, którym podawano placebo, i które mogą być związane z leczeniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyst często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		grzybicze zapalenie sromu i pochwy	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha	nudności	

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	krwawienie z dróg rodnych, upławy lub odczuwalny dyskomfort w obrębie pochwy		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	
Zaburzenia naczyniowe		uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze	

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Poza działaniami niepożądanymi wymienionymi powyżej, poniższe działania niepożądane były zgłaszane przez pacjentki leczone produktem Vagifem 25 mikrogramów i zostały uznane za potencjalnie związane z leczeniem. Spontaniczne reakcje niepożądane były zgłaszane bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentko-lat):

- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): rak piersi, rak endometrium;
- zaburzenia układu immunologicznego: uogólnione reakcje nadwrażliwości (np. reakcje anafilaktyczne/wstrząs anafilaktyczny);
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: retencja płynów;
- zaburzenia psychiczne: bezsenność;
- zaburzenia układu nerwowego: nasilenie migreny;
- zaburzenia naczyniowe: zakrzepica żył głębokich;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: pokrzywka, wysypka rumieniowa, swędząca wysypka, świąd narządów płciowych;
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi: hiperplazja endometrium, podrażnienie pochwy, ból pochwy, pochwica, owrzodzenia pochwy;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: brak skuteczności leku;
- badania diagnostyczne: zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia estrogenu we krwi.

Inne działania niepożądane były zgłaszane w związku z **ogólnoustrojowym** stosowaniem estrogenów/progestagenów. Ponieważ ryzyko oszacowano na podstawie ogólnoustrojowej ekspozycji, nie wiadomo w jakim stopniu dotyczy ono stosowania miejscowego:

- kamica żółciowa;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, choroba Schönleina-Henocha;
- prawdopodobna demencja w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Efekt klasy związany z ogólnoustrojową HTZ

Opisane zagrożenia są związane z ogólnoustrojowym stosowaniem HTZ i w mniejszym stopniu dotyczą produktów leczniczych zawierających estrogen do stosowania dopochwowego, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego.

Nowotwór jajnika

Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących ogólnoustrojową HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosujących HTZ przez 5 lat może wystąpić 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

Ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Wyniki badania WHI przedstawiono poniżej.

Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia ŻChZZ po 5 latach stosowania HTZ

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w czasie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ
doustna wyłącznie estrogenowa*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

* Badanie u kobiet bez zachowanej macicy.

Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego

Stosowanie **ogólnoustrojowej** HTZ jest związane z 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego nie jest zwiększone podczas stosowania HTZ.

Względne ryzyko nie zależy od wieku czy czasu stosowania HTZ. Jednakże, wyjściowe ryzyko wystąpienia udaru jest silnie związane z wiekiem. Całkowite ryzyko wystąpienia udaru u kobiet stosujących HTZ zwiększa się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Połączone badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego* po 5 latach stosowania HTZ

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w czasie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w czasie 5 lat
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Nie różnicowano między udarem niedokrwiennym i krwotocznym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Produkt Vagifem jest przeznaczony do stosowania dopochwowego, a zawarta w nim dawka estradiolu jest bardzo mała. Dlatego przedawkowanie jest mało prawdopodobne, ale gdyby jednak doszło do przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Estrogeny naturalne i półsyntetyczne, proste.
Kod ATC: G03C A03

Substancja czynna, syntetyczny 17 β -estradiol jest identyczny pod względem chemicznym i biologicznym z ludzkim endogennym estradiolem.

Endogenne 17 β -estradiol wpływa na rozwój i zachowanie pierwszo- i drugorzędowych żeńskich cech płciowych. Działanie biologiczne 17 β -estradiolu odbywa się za pośrednictwem szeregu swoistych receptorów estrogenowych. Kompleks receptor-hormon steroidowy przyłącza się do komórkowego DNA i indukuje syntezę specyficznych białek.

Dojrzewanie komórek nabłonka pochwy jest zależne od estrogenów. Estrogeny powodują zwiększenie liczby komórek w warstwie powierzchniowej i pośredniej oraz zmniejszenie liczby komórek warstwy podstawnej w wymazie z pochwy.

Estrogeny utrzymują pH w pochwie na prawidłowym poziomie (4,5) co zapewnia prawidłową florę bakteryjną pochwy.

Leczenie objawów niedoboru estrogenów dotyczących pochwy: estrogeny stosowane dopochwowo łagodzą objawy zanikowego zapalenia pochwy spowodowanego niedoborem estrogenów u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Przeprowadzono 12-miesięczne, wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie w grupach równoległych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Vagifem 10 mikrogramów w leczeniu objawów pomenopauzalnego zanikowego zapalenia pochwy.

Po 12 tygodniach stosowania leku Vagifem 10 mikrogramów, na podstawie zaobserwowanych zmian w stosunku do stanu wyjściowego w porównaniu z placebo, stwierdzono znamienne poprawę w zakresie trzech głównych punktów końcowych: wskaźnika dojrzewania i wartości komórek nabłonka pochwy, normalizacji pH pochwy oraz złagodzenia umiarkowanego lub silnie nasilonych objawów ze strony układu moczowo-płciowego uznanych przez pacjentki za najbardziej kłopotliwe.

Bezpieczeństwo stosowania leku Vagifem 10 mikrogramów dla endometrium oceniano we wspomnianym wyżej badaniu, a także w drugim otwartym badaniu wielośrodkowym. Biopsję endometrium na początku i na końcu 52-tygodniowego okresu leczenia wykonano łącznie u 386 kobiet. Częstość występowania zmian hiperplastycznych i (lub) rakowych wyniosła 0,52% (95% CI: 0,06–1,86%), co wskazuje na brak zwiększonego ryzyka stosowania tego leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Estrogeny dobrze wchłaniają się przez skórę, błony śluzowe i z przewodu pokarmowego. Po podaniu dopochwowo estradiol nie podlega efektowi pierwszego przejścia.

Trwające 12 tygodni, jednośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie z zastosowaniem wielokrotnej dawki i metody grup równoległych zostało przeprowadzone w celu oceny stopnia ogólnoustrojowego wchłaniania estradiolu z tabletki Vagifem 10 mikrogramów. Uczestniczki badania zostały poddane randomizacji w proporcji 1:1 i zostały przypisane do grupy otrzymującej 10 mikrogramów lub do grupy otrzymującej 25 mikrogramów leku Vagifem. Oceniano stężenia estradiolu (E2), estronu (E1) i siarczanu estronu (E1S) w osoczu krwi. $AUC_{(0-24)}$ dla stężeń E2 w osoczu krwi zwiększyło się proporcjonalnie po podaniu leku Vagifem 10 mikrogramów i 25 mikrogramów. Parametr $AUC_{(0-24)}$ wskazywał na większe stężenia estradiolu w organizmie dla tabletki 10 mikrogramów (E2) w dniach 1, 14 i 83 w porównaniu z wynikami uzyskanymi w momencie rozpoczynania badania, przy czym różnica ta była istotna statystycznie w dniach 1 i 14 (patrz tabela 1). Jednak, u wszystkich uczestniczek badania średnie stężenia E2 w osoczu krwi ($C_{sr(0-24)}$) we wszystkich dniach, w których prowadzona była ocena mieściły się w granicach wartości prawidłowych u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Dane z dni 82 i 83 w porównaniu z dniem rozpoczęcia badania wykazują, że podczas leczenia podtrzymującego polegającego na podawaniu leku dwa razy na tydzień, nie występuje jego kumulacja.

Tabela 1 Wartości parametrów farmakokinetycznych ze stężeń estradiolu (E2) w osoczu krwi

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

Stężenia estronu i siarczanu estronu obserwowane po 12 tygodniach podawania leku Vagifem 10 mikrogramów nie przekraczały wartości uzyskanych w momencie rozpoczynania badania, tj. nie stwierdzono efektu kumulacji estronu i siarczanu estronu.

Dystrybucja

Dystrybucja estrogenów egzogennych jest podobna do dystrybucji estrogenów endogennych. Estrogeny ulegają dystrybucji w całym organizmie, a ich duże stężenia są stwierdzane w narządach docelowych działania hormonów płciowych. Większość estrogenów krążących we krwi jest związana z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) i albuminami.

Metabolizm

Estrogeny egzogenne są metabolizowane w ten sam sposób, co estrogeny endogenne. Przemiany metaboliczne estrogenów odbywają się głównie w wątrobie. Estradiol ulega odwracalnej przemianie do estronu, a oba te hormony mogą następnie ulegać przemianie do estriolu, który jest głównym metabolitem estrogenów stwierdzanym w moczu. U kobiet po menopauzie znaczna część krążących we krwi estrogenów znajduje się w postaci siarczanów powstałych w wyniku reakcji sprzęgania (szczególnie w dużych ilościach występuje siarczan estronu) – pula ta stanowi krążący rezerwuuar substratów wykorzystywanych do tworzenia aktywniejszych biologicznie estrogenów.

Eliminacja

Estradiol, estron i estriol wydalane są z moczem w postaci nieskoniugowanej i w postaci glukuronidów i siarczanów.

Szczególne grupy pacjentów

Zakres wchłaniania ogólnoustrojowego estradiolu podczas stosowania leku Vagifem 10 mikrogramów oceniano jedynie u kobiet po menopauzie w wieku 60–70 lat (średnia wieku 65,4 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

17 β -estradiol jest dobrze znaną substancją. Przeprowadzone badania niekliniczne nie wniosły dodatkowych informacji o znaczeniu klinicznym, niż te wymienione w pozostałych punktach ChPL.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda tabletką znajduje się w jednorazowym aplikatorze wykonanym z polietylenu/polipropylenu. Aplikatory są zapakowane w osobne blistry wykonane z folii PVC/Aluminium umieszczone w tekturowym pudełku.

18 tabletek dopochwowych z aplikatorami.

24 tabletki dopochwowe z aplikatorami.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

17 β -estradiol może stwarzać zagrożenie dla środowiska wodnego, zwłaszcza dla populacji ryb.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17259

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2010 roku
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2015 roku

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2020

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vagifem, 10 mikrogramów, tabletki dopochwowe
Estradiol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką dopochwowa zawiera:
estradiol 10 mikrogramów (w postaci estradiolu półwodnego),

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

hypromelozę, laktozę jednowodną, skrobię kukurydzianą, magnezu stearynian i makrogol 6000.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

18 tabletek dopochwowych z aplikatorami

kod EAN: 5909990809899

24 tabletki dopochwowe z aplikatorami

kod EAN: 5909990809905

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dopochwowe
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIE SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17259

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Vagifem 10 mikrogramów

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Vagifem, 10 mikrogramów, tabletki dopochwowe
Estradiol
Podanie dopochwowe

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Vagifem, 10 mikrogramów, tabletki dopochwowe

Estradiol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4, „Możliwe działania niepożądane”.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vagifem i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vagifem
3. Jak stosować lek Vagifem
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vagifem
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vagifem i w jakim celu się go stosuje

Vagifem zawiera estradiol

- Estradiol jest żeńskim hormonem płciowym.
- Należy do grupy hormonów zwanych estrogenami.
- Jest identyczny z estradiolem wytwarzanym przez jajniki kobiety.

Vagifem należy do grupy leków określanej jako hormonalna terapia zastępcza (HTZ) do podawania dopochwowego.

Jest stosowany w celu łagodzenia objawów menopauzy występujących w pochwie, takich jak suchość lub podrażnienie. W terminologii medycznej zjawisko to nazywa się „zanikowym zapaleniem pochwy”. Jest ono spowodowane zmniejszeniem stężenia estrogenów w organizmie i naturalnie występuje po menopauzie.

Vagifem działa poprzez zastępowanie estrogenu, który jest wytwarzany przez jajniki kobiety. Lek podawany jest dopochwowo, a więc hormon uwalniany jest tam, gdzie jest potrzebny. Może to łagodzić odczucie dyskomfortu w pochwie.

Doświadczenie w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vagifem

Wywiad lekarski i regularne kontrole

Stosowanie HTZ niesie ze sobą ryzyko, które powinno być rozważone, kiedy pacjentka decyduje się czy zastosować hormonalną terapię zastępczą lub kontynuować jej stosowanie.

Doświadczenie w leczeniu kobiet w okresie przedwczesnej menopauzy (z powodu niewydolności jajników lub zabiegu chirurgicznego) jest ograniczone. Jeśli pacjentka przechodzi przedwczesną menopauzę ryzyko związane ze stosowaniem HTZ może się różnić. Należy porozmawiać z lekarzem.

Przed rozpoczęciem stosowania (lub wznowieniem) HTZ lekarz powinien przeprowadzić wywiad lekarski, w tym rodzinny. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu badania np. badania piersi i (lub) badania ginekologicznego, jeżeli będą konieczne.

Jeśli pacjentka rozpocznie stosowanie leku Vagifem, powinna przynajmniej raz w roku konsultować się z lekarzem. Podczas wizyt kontrolnych powinna omówić z lekarzem korzyści i zagrożenia wynikające z kontynuacji stosowania leku Vagifem.

Pacjentki powinny regularnie wykonywać badania przesiewowe piersi zgodnie z zaleceniem lekarza.

Kiedy nie stosować leku Vagifem

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych poniżej schorzeń lub wynikających z nich wątpliwości **należy porozmawiać z lekarzem** przed rozpoczęciem stosowania leku Vagifem.

Nie stosować leku Vagifem, jeśli u pacjentki:

- stwierdzono **alergię** (nadwrażliwość) na **estradiol** lub którykolwiek z pozostałych składników leku Vagifem (wymienionych w punkcie 6, „Zawartość opakowania i inne informacje”);
- rozpoznano, występował w przeszłości lub podejrzewa się **raka piersi**;
- rozpoznano, występował w przeszłości lub podejrzewa się **nowotwór zależny od estrogenów**, np. rak endometrium (rak błony śluzowej macicy);
- stwierdzono występowanie **niewyjaśnionego krwawienia z pochwy**;
- stwierdzono nadmierne **pogrubienie błony śluzowej macicy** (przerost endometrium), które nie było leczone;
- rozpoznano lub występowały w przeszłości **zakrzepy krwi w żyłach** (zakrzepica), np. w kończynach dolnych (zakrzepica żył głębokich) lub płucach (zatorowość płucna);
- występuje **zaburzenie krzepnięcia krwi** (jak niedobór białka C, białka S lub antytrombiny);
- występuje lub wystąpiła ostatnio choroba wywołana zakrzepami krwi w tętnicach, np. **zawał mięśnia sercowego, udar** lub **dławica piersiowa**;
- rozpoznano lub występowała w przeszłości **choroba wątroby** i wyniki testów wątrobowych nie wróciły do normy;
- rozpoznano rzadkie zaburzenie krwi - **porfirię**, która jest przekazywana rodzinie (dziedziczona).

Jeśli którekolwiek z wyżej wymienionych schorzeń wystąpi po raz pierwszy w trakcie stosowania leku Vagifem, należy natychmiast przerwać jego stosowanie i skontaktować się jak najszybciej z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości niżej wymienionych chorób, gdyż podczas stosowania leku Vagifem mogą one wystąpić ponownie lub nasilić się. W takich przypadkach lekarz może stwierdzić potrzebę częstszych kontroli.

- astma;
- padaczka;
- cukrzyca;
- kamica żółciowa;
- zwiększone ciśnienie krwi;
- migrena lub silne bóle głowy;
- choroba wątroby, np. łagodny guz wątroby;
- występowanie błony śluzowej macicy poza jamą macicy (endometrioza) lub nadmierny rozrost błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium) w przeszłości;
- choroba wpływająca na błonę bębenkową i słuch - otosklerozę;
- choroba układu immunologicznego wpływająca na wiele narządów - toczeń rumieniowaty układowy;

- zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów zależnych od estrogenów (rak piersi u matki, siostry lub babki);
- zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów krwi (patrz „Zakrzepy krwi w żyłach (zakrzepica żył)”);
- mięśniaki macicy;
- bardzo duże stężenie tłuszczów (trójglicerydów) we krwi;
- zatrzymanie płynów spowodowane zaburzoną czynnością serca lub nerek.

Należy przerwać stosowanie leku Vagifem i natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniżej wymienionych stanów w trakcie stosowania HTZ:

- migrenowy ból głowy, który pojawił się po raz pierwszy;
- żółte zabarwienie skóry i oczu (żółtaczką). Mogą to być objawy choroby wątroby;
- znaczny wzrost ciśnienia krwi (objawy to np. ból głowy, uczucie zmęczenia i zawroty głowy);
- wystąpienie któregokolwiek ze schorzeń wymienionych w punkcie „Kiedy nie stosować leku Vagifem” powyżej;
- jeśli pacjentka jest w ciąży;
- jeśli u pacjentki wystąpią objawy zakrzepów krwi, takie jak:
 - bolesny obrzęk i zaczerwienienie kończyn dolnych,
 - nagły ból w klatce piersiowej,
 - trudności w oddychaniu.

Więcej informacji, patrz w punkcie „Zakrzepy krwi w żyłach (zakrzepica żył)”.

Uwaga: lek Vagifem nie jest środkiem antykoncepcyjnym. Jeżeli minęło mniej niż 12 miesięcy od momentu wystąpienia ostatniej miesiączki lub pacjentka jest w wieku poniżej 50 lat, może być konieczne zastosowanie dodatkowej metody zapobiegania ciąży. Należy skonsultować się z lekarzem.

HTZ a nowotwory

Nadmierne pogrubienie błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium) i rak błony śluzowej macicy (rak endometrium)

Stosowanie przez długi czas w HTZ tabletek zawierających wyłącznie estrogen, może zwiększyć ryzyko rozwoju raka błony śluzowej macicy (endometrium).

Nie wiadomo czy podobne ryzyko istnieje podczas powtarzanego lub przedłużanego (dłuższego niż jeden rok) stosowania leku Vagifem. Jednak lek Vagifem w bardzo małym stopniu ulega wchłanianiu do krwi i dlatego dodawanie progestagenu nie jest konieczne.

Krwawienie bądź **plamienie** nie jest zwykle powodem do niepokoju, ale należy skonsultować się z lekarzem. Może być to objaw pogrubienia endometrium.

Opisane niżej zagrożenia dotyczą stosowanych w ramach hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) leków, które krążą we krwi. Natomiast lek Vagifem przeznaczony jest do stosowania miejscowo w pochwie i wchłania się do krwi w bardzo niewielkim stopniu. Pogorszenie lub nawrót wspomnianych niżej zaburzeń w trakcie stosowania leku Vagifem jest mniej prawdopodobne, ale w razie jakichkolwiek obaw należy zgłosić się do lekarza.

Rak piersi

Dane wskazują, że stosowanie leku Vagifem nie zwiększa ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet, które nigdy wcześniej na niego nie chorowały. Nie wiadomo, czy lek Vagifem może być bezpiecznie stosowany u kobiet, które chorowały na raka piersi.

Należy regularnie badać piersi. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku zauważenia którejkolwiek ze zmian:

- zapadanie się skóry,
- zmiany brodawki sutkowej,

- obecność guzków, które są widoczne lub wyczuwalne.

Dodatkowo, zaleca się wykonywanie przesiewowych badań mammograficznych zgodnie z zaleceniami lekarza.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje rzadko - znacznie rzadziej, niż nowotwór piersi. Stosowanie HTZ obejmującej tylko estrogeny wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem nowotworu jajnika.

Porównanie

Ryzyko nowotworu jajnika zależy od wieku. Na przykład u kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u około 2 na 2000 kobiet. U kobiet, które przyjmowały HTZ przez 5 lat, występuje u około 3 kobiet na 2000 stosujących (tj. około 1 dodatkowy przypadek).

Wpływ HTZ na serce i krążenie

Zakrzepy krwi w żyłach (zakrzepica żył)

Ryzyko wystąpienia **zakrzepów krwi w żyłach** jest od 1,3- do 3-krotnie większe u kobiet stosujących HTZ w porównaniu do niestosujących, zwłaszcza w pierwszym roku stosowania.

Powstanie zakrzepów krwi może mieć poważne konsekwencje, a jeśli przeniosą się do płuc, mogą spowodować ból w klatce piersiowej, duszność, utratę przytomności, a nawet śmierć.

Ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi w żyłach jest większe, jeżeli pacjentka jest w starszym wieku lub którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjentki. Należy poinformować lekarza jeżeli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjentki:

- pacjentka nie może chodzić przez dłuższy czas z powodu poważnej operacji, urazu lub choroby (patrz także punkt 3, „Jeśli planowana jest operacja”);
- występuje znaczna nadwaga ($WMC > 30 \text{ kg/m}^2$);
- występują zaburzenia zatorowo-zakrzepowe, które wymagają długotrwałego przyjmowania leków zapobiegających powstawaniu zakrzepów krwi;
- u pacjentki lub kogokolwiek z bliskiej rodziny dochodziło w przeszłości do powstawania zakrzepów krwi w kończynach dolnych, płucach lub innych narządach;
- występuje toczeń rumieniowaty układowy;
- zdiagnozowano raka.

Jeśli wystąpią objawy zakrzepów krwi, patrz „Należy przerwać stosowanie leku Vagifem i natychmiast skontaktować się z lekarzem”.

Porównanie

U kobiet w wieku od 50 do 59 lat, które nie stosują HTZ, liczbę przypadków zakrzepów krwi w żyłach w ciągu 5 lat szacuje się na 4 do 7 na 1000 kobiet.

U kobiet w wieku od 50 do 59 lat stosujących wyłącznie estrogenową HTZ przez ponad 5 lat liczba przypadków wyniesie od 5 do 8 przypadków na 1000 (tzn. 1 dodatkowy przypadek).

Choroba serca (zawał serca)

U kobiet stosujących wyłącznie estrogenową HTZ nie występuje zwiększone ryzyko rozwoju choroby serca.

Udar

Ryzyko wystąpienia udaru jest około 1,5-krotnie większe u kobiet stosujących HTZ w porównaniu do niestosujących. Liczba dodatkowych przypadków udaru spowodowanych stosowaniem HTZ zwiększa się wraz z wiekiem.

Porównanie

U kobiet w wieku od 50 do 59 lat, które nie stosują HTZ, liczbę przypadków wystąpienia udaru w ciągu 5 lat szacuje się średnio na 8 na 1000 kobiet. Natomiast u kobiet w wieku od 50 do 59 lat, które stosują HTZ, liczba przypadków w ciągu 5 lat wyniesie 11 na 1000 kobiet (tzn. 3 dodatkowe przypadki).

Inne stany

HTZ nie zapobiega utracie pamięci. Ryzyko prawdopodobnej utraty pamięci może być w pewnym stopniu większe u kobiet, które rozpoczęły stosowanie HTZ w wieku powyżej 65 lat. Należy skonsultować się z lekarzem.

Lek Vagifem a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty, lekach roślinnych lub innych produktach naturalnych. Prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji z innymi lekami jest niewielkie, ponieważ lek Vagifem stosowany jest miejscowo dopochwowo. Lek Vagifem może wpływać na inne miejscowe leczenie stosowane dopochwowo.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Vagifem jest przeznaczony do stosowania tylko przez kobiety w wieku pomenopauzalnym. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, należy przerwać stosowanie leku i skontaktować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie wiadomo o wpływie leku Vagifem na prowadzenie pojazdów lub obsługiwane maszyn.

3. Jak stosować lek Vagifem

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku

- Stosowanie leku Vagifem można rozpocząć w dowolnym dniu.
- Tabletkę dopochwową należy umieścić w pochwie za pomocą aplikatora.

„INSTRUKCJA UŻYCIA” na końcu niniejszej ulotki zawiera dokładne wskazówki. Przed zastosowaniem leku Vagifem należy dokładnie przeczytać instrukcję.

Jaką dawkę leku stosować

- Przez pierwsze 2 tygodnie należy stosować jedną tabletkę dopochwową raz na dobę.
- Następnie należy stosować jedną tabletkę dopochwową dwa razy w tygodniu. Pomiędzy kolejnymi dawkami należy zachować odstęp 3 - 4 dni.

Informacje ogólne na temat leczenia objawów menopauzy

- Lekarz określa najmniejszą dawkę leku Vagifem skuteczną w leczeniu objawów przez możliwie najkrótszy okres czasu. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli zalecona dawka wydaje się za duża lub niewystarczająca.
- Leczenie należy kontynuować wyłącznie wtedy, gdy korzyści z niego płynące przewyższają ryzyko. Należy porozmawiać na ten temat z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Vagifem

- W przypadku przyjęcia większej dawki leku Vagifem niż zalecana, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.
- Vagifem jest przeznaczony do stosowania miejscowego, wewnątrz pochwy. Dawka estradiolu jest na tyle mała, że trzeba byłoby zastosować znaczną liczbę tabletek, aby osiągnąć dawkę zazwyczaj stosowaną przy leczeniu doustnym.

Pominięcie zastosowania dawki leku Vagifem

- W razie pominięcia dawki, należy zastosować pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Vagifem

Nie należy przerywać leczenia lekiem Vagifem bez porozumienia z lekarzem. Lekarz wyjaśni pacjentce następstwa przerwania leczenia oraz omówi inne możliwe metody leczenia.

Jeśli planowana jest operacja

Jeśli u pacjentki planuje się wykonanie operacji, powinna ona powiedzieć chirurgowi, że stosuje lek Vagifem. Może być konieczne przerwanie stosowania leku Vagifem na 4 do 6 tygodni przed operacją, aby zmniejszyć ryzyko zakrzepu krwi (patrz punkt 2, „Zakrzepy krwi w żyłach (zakrzepica żył)”). Przed ponownym rozpoczęciem stosowania leku Vagifem należy skonsultować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wymienione niżej schorzenia zgłaszane są częściej u kobiet stosujących w ramach HTZ leki, które krążą we krwi, niż u kobiet, które nie stosują HTZ. Ryzyko to w mniejszym stopniu dotyczy leków podawanych dopochwowo, takich jak Vagifem:

- rak jajnika;
- zakrzepy krwi w żyłach nóg lub płucach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa);
- udar;
- prawdopodobnie utrata pamięci, jeśli rozpoczęto stosowanie HTZ w wieku powyżej 65 lat.

W celu uzyskania dalszych informacji, patrz punkt 2, „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vagifem”.

Często: może dotyczyć mniej niż 1 na 10 kobiet

- ból głowy,
- ból brzucha,
- krwawienie z pochwy, upławy lub odczuwalny dyskomfort.

Niezbyt często: może dotyczyć mniej niż 1 na 100 kobiet

- zakażenia grzybicze narządów płciowych,
- złe samopoczucie (nudności),
- wysypka,
- zwiększenie masy ciała,
- uderzenia gorąca,
- nadciśnienie tętnicze.

Bardzo rzadko: może dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 kobiet

- biegunka,
- zatrzymanie płynów,
- nasilenie migreny,
- uogólniona nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny).

W trakcie leczenia estrogenami stosowanymi ogólnoustrojowo zgłaszano następujące działania niepożądane:

- kamica pęcherzyka żółciowego,
- różne zaburzenia skóry:

- odbarwienie skóry zwłaszcza twarzy lub szyi określane jako plamy ciążowe (ostuda);
- bolesne czerwone guzki skórne (rumień guzowaty);
- wysypka z charakterystycznym zaczerwienieniem lub bolesnością (rumień wielopostaciowy).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie, lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vagifem

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie przechowywać w lodówce.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko. Ten lek może stwarzać zagrożenie dla środowiska wodnego.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vagifem

- Substancją czynną leku jest estradiol 10 mikrogramów (w postaci estradiolu półwodnego). Każda tabletki dopochwowa zawiera 10 mikrogramów estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego).
- Ponadto lek zawiera: hypromelozę, laktozę jednowodną, skrobię kukurydzianą i magnezu stearynian.
- Składniki otoczki tabletki to: hypromeloza i makrogol 6000.

Jak wygląda lek Vagifem i co zawiera opakowanie

Każda biała tabletki dopochwowa jest umieszczona w jednorazowym aplikatorze.

Tabletki leku Vagifem ma wytłoczone oznaczenie NOVO 278 z jednej strony.

Wielkości opakowań:

18 tabletek dopochwowych z aplikatorami.

24 tabletki dopochwowe z aplikatorami.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

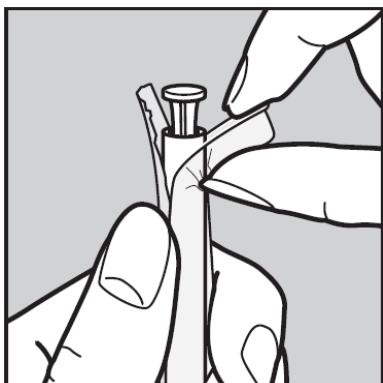
Data ostatniej aktualizacji ulotki: 09/2020

Inne źródła informacji

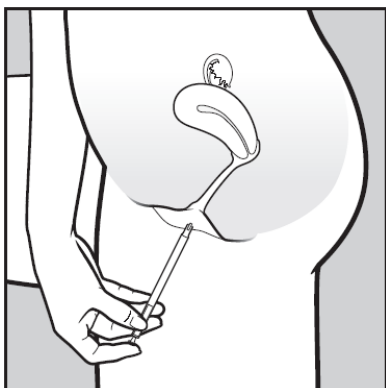
Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <http://www.urpl.gov.pl>.

INSTRUKCJA UŻYCIA

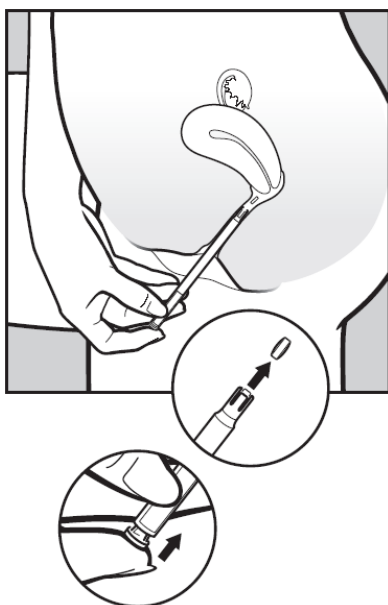
Jak stosować lek Vagifem



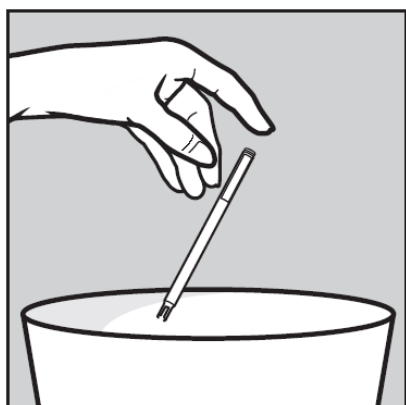
1. Otworzyć pojedyncze opakowanie blisterowe od strony pokazanej na rysunku.



2. Ostrożnie wprowadzać aplikator do pochwy, aż do momentu wyczucia oporu (8–10 cm).



3. Aby uwolnić tabletkę, delikatnie naciskać tłoczek, aż do usłyszenia kliknięcia. Tabletkę natychmiast przyklei się do ściany pochwy. Tabletkę nie grozi wypadnięcie w pozycji stojącej ani podczas chodzenia.



4. Usunąć aplikator i wyrzucić go do śmieci.