

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vagidonna 10 mikrogram vaginaltabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En vaginal tablett innehåller: estradiolhemihydrat motsvarande estradiol 10 mikrogram.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Vaginaltablett

Vit, rund, filmdragerad vaginaltablett, märkta med "E" på ena sidan och släta på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vaginal atrofi orsakat av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor (se avsnitt 5.1).

Erfarenhet av behandling av kvinnor äldre än 65 år är begränsad.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vagidonna förs in i slidan som lokal östrogenbehandling med hjälp av en applikator.

Initialdos: 1 vaginaltablett dagligen i 2 veckor.

Underhållsdos: 1 vaginaltablett 2 gånger i veckan.

Behandling kan påbörjas när helst det passar.

Glömd dos ska tas så snart som möjligt. Dubblering av dos ska undvikas.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

För östrogenpreparat som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir **inom** det normala postmenopausala området, såsom Vagidonna, rekommenderas det inte att tillsätta ett gestagen (se dock avsnitt 4.4, "Varningar och försiktighet", "Endometriehyperplasi och karcinom").

Vagidonna kan användas av kvinnor med eller utan intakt livmoder. Vaginalinfektioner ska behandlas innan behandling med Vagidonna påbörjas.

Administreringssätt:

1. Ta ut applikatorn ur blisterpåse.
2. Dra försiktigt ut kolven ur applikatorn så långt det går (cirka 5 mm).
3. Tryck ut en vaginaltablett från det separata blisterkartan och placera den stadigt i hållaren i den breda ändan av applikatorn. Tabletten ska stanna inne i applikatorn och inte sticka ut.
4. För försiktigt in applikatorn i vaginan. Stanna när du känner ett visst motstånd (8–10 cm).
5. Tryck in kolven i applikatortuben tills du känner ett klick och kolven stannar helt för att lösgöra

vaginaltabletten. Tabletten fäster genast på slidväggen. Den faller inte ut när du står upp eller går.

6. Dra applikatorn försiktigt ut från vagina.
7. Rengör applikatorn genast efter varje användning enligt rengöringsprocedur i bipacksedeln.
8. Applikatorn kan användas upp till 24 gånger. Ta ut och kassera applikatorn när förpackningen är tom.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t ex endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofili sjukdomar (t ex protein C, protein S eller antitrombinbrist, se avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t ex angina, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare genomgången leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Porfyri
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska HRT endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Medicinsk undersökning/uppföljning

Innan hormonell substitutionsbehandling inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se ”Bröstcancer” nedan). Kontroller, inklusive lämpliga bildåtergivningsverktyg som t ex mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Den farmakokinetiska profilen för Vagidonna visar att den systemiska absorptionen av estradiol under behandlingen är mycket låg (se avsnitt 5.2). Eftersom Vagidonna är ett HRT-preparat måste dock följande tas i beaktande, speciellt vid användning under lång tid eller upprepad användning.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling ska patienten övervakas speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid östrogenbehandling:

- leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios
- riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t ex första gradens ärftlighet för bröstcancer
- hypertoni
- leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- gallstenssjukdom
- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus
- tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- epilepsi

- astma
- otoskleros.

Den farmakokinetiska profilen för Vagidonna visar att absorptionen av estradiol under behandlingen är mycket låg (se avsnitt 5.2). Därför är återfall eller försämring av ovan nämnda tillstånd mindre sannolikt i jämförelse med systemisk östrogenbehandling.

Skäl till att genast avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas om kontraindicerat tillstånd uppträder samt i följande situationer:

- gulsot (ikterus) eller försämrad leverfunktion
- signifikant ökning av blodtrycket
- debut av migränliknande huvudvärk
- graviditet.

Endometriehyperplasi och karcinom

Kvinnor med intakt livmoder som har vaginalblödning av okänd etiologi eller kvinnor med intakt livmoder som tidigare behandlats med östrogen utan tillägg av gestagen ska undersökas noga för att utesluta hyperstimulering/malignitet i endometriet innan behandling med Vagidonna påbörjas.

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometriecancer ökad när enbart systemisk östrogen ges under lång tid. För östrogenpreparat som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området, såsom Vagidonna, rekommenderas det inte att tillsätta ett gestagen

Under behandling med estradiol 10 mikrog vaginaltabletter kan en mindre grad av systemisk absorption uppträda hos vissa patienter, speciellt under de två första veckorna av administrering en gång dagligen. Genomsnittet för koncentrationerna av estradiol i plasma ($C_{ave(0-24)}$) under alla de utvärderade dagarna förblev inom det normala postmenopausala området hos alla patienter (se avsnitt 5.2).

Endometriesäkerheten för lokalt administrerat östrogen vid långtidsbehandling (>1 år) eller upprepad behandling är inte fastställd. Därför ska översyn av behandlingen göras minst 1 gång om året vid upprepad behandling, varvid eventuella symtom på endometriehyperplasi eller karcinom speciellt ska uppmärksammas.

Generellt ska substitutionsterapi med östrogen inte förskrivas under längre perioder än ett år utan förnyad allmän, inklusive gynekologisk, undersökning. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder någon gång under behandlingen ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet. Kvinnan ska uppmanas att kontakta sin läkare om blödning eller stänklödning uppträder under behandlingen med Vagidonna.

Behandling med enbart östrogen till kvinnor med tidigare endometrios kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i eventuella kvarvarande endometrioshärdar. Därför tillråds försiktighet vid användning till kvinnor som genomgått hysterektomi p.g.a. endometrios, speciellt om det finns kvar endometrios.

*Följande risker har förknippats med **systemisk HRT** och gäller i mindre utsträckning östrogenpreparat som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir **inom** det normala postmenopausala området. De bör dock beaktas vid långvarig eller upprepad användning av detta läkemedel.*

Bröstcancer

Epidemiologiska belägg från en stor metaanalys tyder på att det inte finns någon ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som inte tidigare haft bröstcancer och tar en låg dos vaginalt applicerade östrogener. Det är okänt om en låg dos vaginala östrogener stimulerar till återfall i bröstcancer.

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar **systemisk** HRT med enbart östrogen, finns enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling.

Venös tromboembolisk sjukdom

Systemisk HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).

Patienter med kända trombofili tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI >30 kg/m²), graviditet och postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.

Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4–6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofili defekter identifieras av en utredning).

Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten har en ökad svårighetsgrad (t ex defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.

Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats ska preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t ex vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

Randomiserade kontrollerade data fann ingen ökad risk för kranskärslsjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart **systemiskt** östrogen.

Ischemisk stroke

Behandling med enbart **systemiskt** östrogen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidsintervall efter menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, eftersom baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Andra tillstånd

Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.

Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.

Östrogener ökar mängden tyreoidbindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidhormon, (mätt såsom proteinbundet jod (PBI)), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t ex kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Den minimala systemiska absorptionen av estradiol vid lokal vaginal administrering (se avsnitt 5.2 "Farmakokinetiska egenskaper") resulterar sannolikt i en mindre uttalad effekt på plasmabindande proteiner än vid systemisk HRT.

Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis från WHI studien för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.

Applikatorn kan orsaka mindre lokal skada, speciellt hos kvinnor med allvarlig vaginal atrofi.

Kunskap kring riskerna associerade med HRT vid behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av den vaginala administreringen och minimal systemisk absorption är det osannolikt att några kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner kommer att inträffa med Vagidonna. Interaktioner med andra lokalt applicerade vaginala behandlingar bör dock beaktas.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Vagidonna är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under pågående behandling med Vagidonna, ska behandlingen avbrytas omgående. Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills och som är gällande oavsiktlig fetal exponering, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Vagidonna är ej indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga kända effekter.

4.8 Biverkningar

Biverkningar från kliniska prövningar

Mer än 1100 patienter har behandlats med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter i kliniska prövningar inklusive över 497 patienter som behandlats upp till 52 veckor.

Östrogenberoende biverkningar såsom bröstsmärta, perifert ödem och postmenopausala blödningar har rapporterats med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter i mycket låg grad, jämförbart med placebo, men om de uppträder sker det i huvudsak i början av behandlingen. Biverkningar som observerats i en högre frekvens för estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter än för placebo och som bedömts ha möjligt samband med behandlingen presenteras nedan.

Organsystem	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000
Infektioner och infestationer		Vulvovaginal svampinfektion	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		
Blodkärl		Blodvallning Hypertoni	
Magtarmkanalen	Buksmärta	Illamående	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vaginalblödning, vaginalfluor eller vaginal obehagskänsla		
Undersökningar		Viktökning	

Erfarenhet efter att läkemedlet godkänts för försäljning

Förutom ovan nämnda biverkningar har följande spontanrapporterade biverkningar bedömts ha möjligt samband med behandling med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter. Rapporteringsfrekvensen för nedan nämnda biverkningar kan inte uttydas eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt av en population av oklar storlek:

- Neoplasier benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper): bröstcancer, endometriecancer
- Immunsystemet: ospecifika överkänslighetsreaktioner (t ex anafylaktisk reaktion/chock)
- Metabolism och nutrition: vätskeretention
- Psykiska störningar: sömnlöshet
- Centrala och perifera nervsystemet: förvärrad migrän
- Blodkärl: djup ventrombos
- Magtarmkanalen: diarré
- Hud och subkutan vävnad: urtikaria, hudutslag, klåda
- Reproduktionsorgan och bröstkörtel: endometriehyperplasi, vulvovaginal smärta¹, genital pruritus
- Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället: reaktioner vid applikationsstället², utebliven effekt, skada kopplad till användning av hjälpmedel³.

¹ Inklusive vulvovaginal brännande känsla

² Lokala allergiska reaktioner inkluderande vulvovaginalt erytem, genitalt erytem, vulvovaginalt hudutslag, genitalt hudutslag

³ Mindre lokal skada orsakad av intravaginal applikator

Andra biverkningar har rapporterats i samband med **systemisk** östrogen/gestagenbehandling. Eftersom riskuppskattningar har gjorts utifrån systemisk exponering är det inte känt hur dessa kan tillämpas på lokal behandling.

- Gallblåsesjukdom
- Hud och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum och vaskulär purpura

- Sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4).

Klasseffekter associerade med systemisk HRT

Följande risker har förknippats med **systemisk** HRT och gäller i mindre utsträckning för östrogenpreparat som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala området.

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Användning av **systemisk** HRT har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder systemisk HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95- procentigt KI 1,31-1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som har tagit HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2000 kvinnor diagnostiseras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

Systemisk HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

WHI-studier, USA – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Antal fall per 1 000 kvinnor i placebogruppen efter 5 års tid	Relativ risk (95% CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95% CI)
Enbart östrogen (oralt) *			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

* Studie av kvinnor utan livmoder. CI = konfidensintervall

Risk för ischemisk stroke

Behandling med **systemisk** HRT är associerat med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte ökad under användningen av HRT. Den relativa risken är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

WHI-studierna kombinerade – Adderad risk för stroke * över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Relativ risk (95% CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare under en 5-årsperiod (95% CI)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Ingen differentiering mellan ischemisk och hemorragisk stroke. CI = konfidensintervall

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vagidonna är avsedd för intravaginal användning och dosen estradiol är mycket låg. Överdoser är därför osannolikt, men om det uppträder, är behandlingen symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga och halvsyntetiska östrogener. ATC-kod: G03CA03

Det aktiva innehållsämnet, syntetiskt 17 β -estradiol, är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent humant estradiol.

Endogent 17 β -estradiol inducerar och kvarhåller primära och sekundära kvinnliga könsegenskaper. Den biologiska effekten av 17 β -estradiol utövas genom ett antal specifika östrogenreceptorer. Steroidreceptorkomplexet är bundet till cellernas DNA och inducerar syntes av specifika proteiner.

Mognad av vaginalepitelet är beroende av östrogener. Östrogener ökar antalet superficiella och intermediära celler och minskar antalet basalceller i vaginalutstryk.

Östrogener upprätthåller vaginalt pH i normalområdet (4,5) vilket ökar normal bakterieflora.

Behandling av vaginala östrogenbristsymtom: vaginalt administrerad östrogen lindrar symtomen av vaginal atrofi orsakad av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

En 12-månaders dubbel-blind, randomiserad, parallellgrupp, placebokontrollerad multicenter studie genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter vid behandling av postmenopausala vaginala atrofisymtom.

Efter 12-veckors behandling med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter visade förändringar från utgångsvärden, jämfört med placebobehandling, en signifikant förbättring i tre primära endpoints: vaginalt mognadsindex och mognadsvärde, normalisering av vaginalt pH samt lindring av måttliga/svåra urogenitala symtom uppfattade som mest besvärande av kvinnorna.

Endometriesäkerheten för estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter utvärderades i ovan nämnda studie och en andra öppen multicenterstudie. Totalt undergick 386 kvinnor endometriebiopsi i början och slutet av 52 veckors-behandlingen. Incidensen hyperplasi och/eller carcinom var 0,52% (95% CI 0,06%, 1,86%), vilket inte tyder på en ökad risk.

En 6 veckors placebokontrollerad studie med Vagidonna vaginaltabletter visade en signifikant förbättring i vaginalt mognadsindex och normalisering av vaginalt pH.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Östrogener absorberas väl genom hud, slemhinnor och magtarmkanalen. Efter vaginal administrering absorberas estradiol men kringgår first-pass metabolism.

En 12-veckors singelcenter, randomiserad, öppen, flerdos, parallellgruppsstudie genomfördes för att utvärdera graden av systemisk absorption av estradiol från 10 mikrogram vaginaltablett. Patienterna randomiserades 1:1 till att få antingen 10 mikrogram eller 25 mikrogram estradiol vaginaltabletter.

Plasmanivåer av estradiol (E2), östron (E1) och östronsulfat (E1S) undersöktes. $AUC_{(0-24)}$ för plasmanivåer av E2 ökade nästan proportionellt efter administrering av 10 mikrogram och 25 mikrogram estradiol vaginaltabletter. $AUC_{(0-24)}$ indikerade högre systemisk estradiolnivå för 10 mikrogram E2 tabletten jämfört med utgångsnivån under behandlingsdagarna 1, 14 och 83, vilket var statistiskt signifikant dag 1 och dag 14 (tabell 1). Dock kvarstod de genomsnittliga plasmakoncentrationerna ($C_{ave(0-24)}$) av E2 inom det normala postmenopausala intervallet hos alla undersökta under alla dagar som utvärderades. Data från dag 82 och dag 83 jämfört med utgångsnivån visar att det finns ingen kumulativ effekt vid underhållsterapi två gånger i veckan.

Tabell 1 Värden på farmakokinetiska parametrar baserat på koncentration av estradiol i plasma:

Estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter		
	$AUC_{(0-24)}$ pg.h/ml (geom. medeltal)	$C_{ave(0-24)}$ pg/ml (geom. medeltal)
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

Noterad nivå östron och östronsulfat efter administrering av estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter översteg inte utgångsnivåerna d v s ingen ackumulering av östron eller östronsulfat observerades.

En 14 dagars farmakokinetisk studie med Vagidonna vaginaltabletter indikerade att den systemiska exponeringen inte är högre än hos referensprodukten.

Distribution

Distributionen av exogena östrogener liknar den för endogent östrogen. Östrogener distribueras till hela kroppen och finns generellt i högre koncentrationer i målorgan för könshormon. Östrogener cirkulerar i blodet bundet till könshormonbindande globulin (SHBG) och albumin.

Metabolism

Exogent östrogen metaboliseras på samma sätt som endogent östrogen. Metabolisk omvandling äger rum huvudsakligen i levern. Estradiol omvandlas reversibelt till östron och båda kan omvandlas till estriol, som är huvudmetaboliten i urin. Hos postmenopausala kvinnor är en avsevärd del av cirkulerande sulfatkonjugat av östrogen, speciellt östronsulfat, vilka tjänar som cirkulerande reserv för bildning av mer aktiva östrogener.

Eliminering

Estradiol, östron och estriol utsöndras i urinen som glucoronid- och sulfatkonjugat.

Speciella populationer

Graden systemisk absorption av estradiol vid behandling med Vagidonna 10 mikrogram har enbart utvärderats hos postmenopausala kvinnor i åldern 60–70 år (medelålder 65,4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

17 β -estradiol är en välkänd substans. Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Hypromellos
Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Magnesiumstearat
Filmdragering:
Hypromellos
Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vagidonna vaginaltabletter är förpackade i ett PVC/PVDC/aluminiumblister.
Blistren är förpackade i en kartong tillsammans med en applikator för flergångsbruk.

18 vaginaltabletter
24 vaginaltabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

17 β -estradiol kan förväntas innebära en risk för vattenmiljöer, speciellt för fiskbestånd.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 2020-04-15

Datum förnyat godkännande: 2025-03-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-07