

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vaginelle 0,5 mg/g vaginalkräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g vaginalkräm innehåller 0,5 mg estriol.

Hjälpämne(n) med känd effekt

1 g vaginalkräm innehåller 50 mg cetostearylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Vaginalkräm

Vit kräm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtom på vaginal atrofi orsakad av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Postmenopausala kvinnor

Generellt är den rekommenderade dosen under de första tre behandlingsveckorna en applikatorfyllning på 1 g (motsvarande 0,5 mg estriol) dagligen. Därefter ska en underhållsdos à en applikatorfyllning på 1 g (motsvarande 0,5 mg estriol) användas två gånger per vecka.

För inledande och fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska den lägsta effektiva dosen användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

För vaginalt applicerade östrogenprodukter som ger en systemisk östrogenexponering inom det normala postmenopausala intervallet rekommenderas inte tillägg av ett gestagen (se avsnitt 4.4).

Vaginelle är inte ett preventivmedel.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Vaginelle för en pediatrisk population.

Missad dos

Vid daglig användning under de första behandlingsveckorna

Om den missade dosen upptäcks påföljande dag, ska den inte kompenseras. I sådant fall ska det vanliga doseringsschemat återupptas.

Vid 2 appliceringar per vecka

Den missade dosen ska administreras snarast möjligt.

Administreringssätt Vaginal användning.

Bäst är att föra in Vaginelle djupt i vagina med användning av applikatorn en gång på kvällen före sänggåendet.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare eller misstänkt bröstcancer.
- Kända eller misstänkta östrogenberoende maligna tumörer (t.ex. endometriecancer).
- Odiagnostiserad genital blödning.
- Obehandlad endometriehyperplasi.
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungembolism).
- Kända trombofili rubbningar (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4).
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt).
- Akut leversjukdom, eller anamnes på leversjukdom så länge levervärdena inte har normaliserats.
- Porfyri.
- Känd 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 hormonersättningsterapi (HRT) endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann bedömning av risk-nyttabalansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger risken.

Evidensen avseende riskerna associerade med HRT i behandlingen av prematur menopaus är begränsad. Eftersom den absoluta risken hos yngre kvinnor är låg, kan dock risk-nyttabalansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning/uppföljning

Innan HRT sätts in eller återupptas ska en komplett personlig och familjär anamnes tas upp. Kroppsundersökning (som inbegriper bäcken och bröst) ska vägledas av anamnesen samt av kontraindikationerna och varningarna. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller med en frekvens och utformning som är anpassad till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon ska rapportera till läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se avsnittet "Bröstcancer" nedan). Kontroller, inklusive lämpliga bilddiagnostiska verktyg, t.ex. mammografi, ska utföras i enlighet med gällande screeningrutiner, anpassade till den enskilda kvinnans kliniska behov.

Vaginala infektioner ska behandlas innan behandling med Vaginelle påbörjas.

Tillstånd som kräver övervakning

Om något av nedan angivna tillstånd föreligger, har förelegat och/eller har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling ska patienten övervakas noga.

Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd i sällsynta fall kan återkomma eller förvärras vid behandling med Vaginelle, i synnerhet:

- leiomyom (uterina fibroida tumörer) 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
- kolelitiasis

- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus
- anamnes på endometriehyperplasi (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros.

Skäl att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen ska avbrytas om en kontraindikation upptäcks, samt vid:

- gulsot eller försämrad leverfunktion
- signifikant förhöjning av blodtrycket
- nydebuterad huvudvärk av migräntyp
- graviditet.

Endometriehyperplasi och endometriecancer

För kvinnor med intakt livmoder ökar risken för endometriehyperplasi och endometriecancer när enbart systemiska östrogener ges under lång tid.

För vaginalt applicerade östrogenprodukter som ger en systemisk östrogenexponering inom det normala postmenopausala intervallet rekommenderas inte tillägg av ett gestagen.

Säkerheten för endometriet vid långtidsbehandling (mer än ett år) eller upprepad användning av vaginalt administrerat östrogen är inte fastställt. Vid upprepad behandling ska därför behandlingen ses över minst en gång om året.

Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i kvarvarande endometrioshärdar. Försiktighet bör därför iaktas vid användning av denna produkt till kvinnor som har genomgått hysterektomi på grund av endometrios, i synnerhet om de har kvarvarande endometrios.

Om blödning eller stänklödning uppträder någon gång under behandlingen ska orsaken utredas. Sådan utredning kan innefatta endometriebiopsi för att utesluta malignitet i endometriet.

Följande risker har satts i samband med systemisk HRT och gäller i mindre utsträckning vaginalt applicerade östrogenprodukter som ger en systemisk östrogenexponering inom det normala postmenopausala intervallet. De ska dock beaktas vid långvarig eller upprepad användning av detta läkemedel.

Bröstcancer

Epidemiologisk evidens från en stor metaanalys tyder inte på någon ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som inte tidigare haft bröstcancer och som använder vaginalt applicerat östrogen i låg dos. Det är okänt om en låg dos vaginala östrogener stimulerar återfall i bröstcancer.

Ovarialcancer

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Epidemiologisk evidens från en stor metaanalys tyder på en lätt ökad risk hos kvinnor som använder systemisk HRT som endast innehåller östrogen. Denna risk blir tydlig inom 5 års användning och minskar över tid efter behandlingsstopp.

Venös tromboembolism

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

Patienter med känd trombofili har en förhöjd risk för VTE och HRT kan öka denna risk ytterligare. HRT är därför kontraindicerad hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE omfattar användning av östrogener, hög ålder, större kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI > 30 kg/m²), graviditet/postpartumperioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om åderbråcks eventuella roll för VTE.

Som hos alla postoperativa patienter måste profylaktiska åtgärder övervägas för att förebygga VTE efter en operation. Om en planerad operation ska följas av en längre tids immobilisering, rekommenderas att HRT sätts ut tillfälligt 4-6 veckor före ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan personlig anamnes på VTE, men som har en förstegradssläkting med anamnes på trombos i ung ålder, kan erbjudas screening efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast vissa trombofili defekter identifieras vid en screeningundersökning). Om en annan trombofil defekt än trombos identifieras hos familjemedlemmar, eller om defekten är svår (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av defekter) är HRT kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

För kvinnor som står på kronisk behandling med antikoagulantia måste risk-nyttabalansen för användning av HRT övervägas noga.

Om VTE utvecklas efter att HRT har påbörjats, ska läkemedlet sättas ut. Patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare om de märker symtom som kan tyda på tromboemboli (t.ex. smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

Enbart östrogen

Randomiserade kontrollerade studier påvisade ingen ökad risk för kranskärslsjukdom hos hysterektomiserade kvinnor som behandlas systemiskt med enbart östrogen.

Ischemisk stroke

Systemisk behandling med enbart östrogen är förenad med en upp till 1,5 gånger högre risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tid sedan menopaus. Baslinjerisken för stroke är dock starkt åldersberoende och därmed ökar den totala risken för stroke med åldern hos kvinnor som får HRT (se avsnitt 4.8).

Övriga tillstånd

Östrogener kan orsaka vätskeretention, varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion ska observeras noga.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi ska följas noggrant under östrogenersättningsbehandling eller HRT, eftersom sällsynta fall av kraftigt förhöjda plasmanivåer av triglycerider som leder till pankreatit har rapporterats i samband med östrogenbehandling vid detta tillstånd.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på ärftligt eller förvärvat angioödem.

Östrogener ökar mängden tyroxinbindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande totalt tyroideahormon, mätt som proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller radioimmunoassay) och T3-nivåer (mätt med radioimmunoassay). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är oförändrade. Serumhalten av andra bindande proteiner kan vara förhöjd, t.ex. kortikoidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (SHBG), vilket leder till ökad nivå av cirkulerande kortikosteroider respektive könshormoner. Koncentrationerna av fritt eller biologiskt aktivt hormon är oförändrade. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Användning av HRT förbättrar inte den kognitiva funktionen. Det finns viss evidens för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kombinerad HRT eller HRT med enbart östrogen kontinuerligt efter 65 års ålder.

Hjälpämnen

Cetostearylalkohol kan ge lokala hudreaktioner (t ex kontakteksem). Vid irritation i hud eller slemhinnor ska läkemedlet användas med längre intervall eller sättas ut. Inga särskilda motåtgärder krävs.

Vid samtidig användning av kondomer tillverkade av latex ska hänsyn tas till att fetterna och emulgeringsmedlen i Vaginelle kan leda till minskad draghållfasthet och därigenom försämra kondomernas säkerhet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av den vaginala administreringen och den minimala systemiska absorptionen är det osannolikt att några kliniskt relevanta interaktioner med andra läkemedel sker med Vaginelle. Interaktioner med andra lokalt applicerade vaginala behandlingar ska dock beaktas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Vaginelle är inte avsett för användning under graviditet. Om kvinnan blir gravid under användning med Vaginelle ska behandlingen sättas ut omedelbart.

De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa teratogena eller fosterskadande effekter när foster oavsiktligt exponerats för östrogener.

Amning

Vaginelle är inte avsett för användning under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vaginelle har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar studier listas nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mastodynii (under de första behandlingsveckorna), värmekänsla eller klåda i vagina (vid behandlingsstart)	Uterin blödning (även efter utsättning)	
Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället	Viktökning på grund av vätskeretention	Huvudvärk (av migräntyp)	
Blodkärl	Förhöjt blodtryck		
Magtarmkanalen	Illamående eller andra symtom från magtarmkanalen		

Muskuloskeletala systemet och bindväv			Kramp i benen eller "tunga ben"
Hud och subkutan vävnad			Allergiska hudreaktioner (med klåda, rodnad, svullnad)

Klasseffekter associerade med systemisk HRT

Följande risker har satts i samband med systemisk HRT och gäller i mindre utsträckning vaginalt applicerade östrogenprodukter som ger en systemisk östrogenexponering inom det normala postmenopausala intervallet.

Ovarialcancer

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

En metaanalys av 52 epidemiologiska studier visade på en ökad risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder systemisk HRT jämfört med kvinnor som aldrig fått HRT (RR 1,43; 95 % KI 1,31-1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som behandlas med HRT i 5 år ger detta cirka 1 extra fall per 2 000 användare. Bland kvinnor i åldern 50 till 54 år som inte får HRT diagnostiseras cirka 2 av 2 000 kvinnor med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

Systemisk HRT är förenad med en 1,3-3 gånger högre risk för venös tromboembolism (VTE), d.v.s djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första årets användning av HRT (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studierna presenteras i följande tabell:

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

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placeboarmen över 5 år	Risikkvot och 95 % KI	Extra fall per 1 000 HRT-användare
Enbart östrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*Studie på kvinnor utan livmoder

Risk för ischemisk stroke

Systemisk HRT är förenad med en upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte förhöjd under användning av HRT.

Denna relativa risk 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). Resultat från WHI-studierna presenteras i följande tabell:

WHI-studier – Adderad risk för ischemisk stroke* över 5 års användning

Åldersintervall (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placeboarmen över 5 år	Risikkvot och 95 % KI	Extra fall per 1 000 HRT-användare över 5 år
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Ingen skillnad gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

Andra biverkningar som har rapporterats i samband med systemisk behandling med östrogen/gestagen:

– gallblåsesjukdom

- sjukdomar i hud och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura
- trolig demens efter 65 års ålder (se avsnitt 4.4).

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 via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom på överdosering är illamående, kräkningar, spänningar i bröstet och vaginal blödning.

Behandling

Symtomen kan elimineras genom dosminskning eller utsättning av behandlingen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Östrogener, ATC-kod: G03CA04

Den aktiva substansen, syntetiskt estriol, är kemiskt och biologiskt identisk med endogent humant estriol.

Lokalt applicerat minskar estriol obehag i vaginalområdet orsakat av östrogenbrist. I vaginalområdet ses i första hand intermediära och alltmör superficiella celler istället för atrofisk cellbildning, inflammatoriska förändringar minskar och återkomst av Döderleinflora främjas.

Information från kliniska studier

- Lindring av symtom på östrogenbrist.
- Lindring av vaginala symtom uppnåddes under de första behandlingsveckorna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

För att Vaginelle ska ha terapeutiska effekter måste den aktiva substansen tillföras lokalt på appliceringsstället. Eftersom systemisk absorption sker, lämnas följande information här:

Absorption

Efter vaginal applicering av 0,5 mg estriol uppnås en maximal serumkoncentration av estriol (C_{max}) på 144,2 pg/ml estriol efter i genomsnitt 2 timmar.

Distribution

Estriol föreligger i plasma i fri form till 8 %, 91 % binds till albuminer och 1 % till SHBG.

Metabolism

Metabolism i levern ger primärt glukuronider och sulfater.

Eliminering

Halveringstiden i plasma ($T_{1/2}$) av okonjugerat estriol är 9-10 timmar. Efter 4 timmar föreligger 90 % i en effektlös konjugerad form.

Estriol elimineras huvudsakligen renalt i form av konjugat och i mindre utsträckning via gallan.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

På grund av påtagliga skillnader mellan de olika arterna av laboratoriedjur och i relation till människa, har resultat från laboratorieförsök med användning av östrogen på djur endast begränsat värde för användning hos människa.

Djurstudier har visat att estriol och andra östrogener har en embryoletal effekt efter systemisk administrering, även vid relativt låga doser. Missbildningar i urogenitalområdet och feminisering av hanfoster har observerats.

Inga prekliniska data om vaginal applicering av estriol finns tillgängliga.

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet, visade inte några särskilda risker för människa, bortsett från de risker som redan beskrivits i andra avsnitt av denna produktresumé.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cetostearylalkohol
Makrogol-20-glycerolmonostearat
Glycerolmonostearat (E471)
Isopropylmyristat
Karbomer
Natriumhydroxid (E524)
Renat vatten
Fenoxietanol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

Hållbarhet efter första öppnandet: 1 år (tub à 30 g), 3 år (tub à 50 g och 100 g)

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumtuber med 30 g, 50 g och 100 g kräm plus applikator. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56
33611 Bielefeld, TYSKLAND
Tel.: +49 (0)521 8808-05
Fax: +49 (0)521 8808-334
e-post: aw-info@drwolffgroup.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63196

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-02-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-02-19