

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VAGİFEM® 25 µg Film Kaplı Vajinal Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir vajinal tablet; 25 mikrogram östradiole eşdeğer östradiol hemihidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı vajinal tablet.

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

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VAGİFEM östrojen eksikliğine bağlı vajinal atrofi tedavisi için endikedir.

65 yaş üzerindeki kadınların tedavisinde deneyimler sınırlıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıç dozu: 2 hafta süreyle günde 1 vajinal tablet.

İdame dozu: Haftada 2 defa 1 vajinal tablet.

Tedaviye uygun olan herhangi bir günde başlanabilir.

Eğer bir doz unutulursa, unutilan bu doz hasta hatırladığında hemen alınmalıdır. Mükerrer dozdan kaçınılmalıdır.

Postmenopozal semptomların tedavisinin başlatılması ve devamı için, etkili en düşük doz en kısa süreyle kullanılmalıdır (ayrıca bakınız bölüm 4.4).

VAGİFEM rahmi yerinde olan veya olmayan kadınlarda kullanılabilir.

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

Uygulama şekli:

VAGİFEM, aplikatör kullanılarak vajina içine uygulanır.

Uygulama

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Bilinen, geçirilmiş veya şüphelenilen meme kanseri
- Bilinen, geçirilmiş veya şüphelenilen östrojene-bağımlı tipte tümörler (örn. endometriyal kanser)
- Tanısı konmamış genital kanama
- Tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazi
- Geçmişteki idiyopatik veya mevcut olan venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner embolizm)
- Bileşiminde bulunan etkin maddeler veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Porfiri
- Bilinen karaciğer fonksiyon bozukluğu veya hastalığı
- Geçirilmiş veya aktif arteriyel tromboembolitik hastalık (örn. inme, miyokard enfarktüsü)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Postmenopozal semptomların tedavisi için, HRT sadece yaşam kalitesini olumsuz etkileyen semptomlar için başlatılmalıdır. Tüm koşullarda, en azından yıllık olarak risk ve yararların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi yapılmalıdır ve sadece yararın riskten daha fazla olduğu durumlarda HRT'ye devam edilmelidir.

Tıbbi muayene/takip

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

Takip edilmesi gerekli durumlar

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

- Leiomyom (rahim fibroidleri) veya endometriyozis
- Tromboembolik bozukluk hikayesi veya risk faktörlerinin varlığı (aşağıya bakınız)
- Östrojen bağımlı tümörlerdeki risk faktörlerini içerenler (örn. meme kanserli hastaların 1. derece yakınları)
- Hipertansiyon
- Karaciğer bozuklukları (örn. karaciğer adenomu)
- Vasküler tutulumu olan veya olmayan diabetes mellitus
- Kolelitiyazis
- Migren veya (şiddetli) baş ağrısı
- Sistemik lupus eritematozus
- Endometriyal hiperplazi hikayesi (aşağıya bakınız)
- Epilepsi
- Astım
- Otoklerozis

VAGİFEM'in içeriğindeki düşük doz östradiol'ün lokal olarak uygulanmasına bağlı olarak, yukarıda belirtilen durumların yeniden oluşması veya alevlenmesi, sistemik östrojen tedavisiyle görülenden muhtemelen daha azdır.

Tedavinin acilen kesilmesini gerektiren sebepler

Bir kontrendikasyonun varlığında ve aşağıdaki durumlarda tedavi durdurulmalıdır:

- Sarılık veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma
- Kan basıncında anlamlı artış

- Yeni migren tipi baş ağrısının başlaması
- Hamilelik

Endometriyal hiperplazi

VAGİFEM tedavisine başlamadan önce, rahmi yerinde olan ve bilinmeyen bir sebep nedeniyle anormal kanaması olan kadınlar veya rahmi yerinde olup da daha önce sadece östrojen ile tedavi edilmiş kadınlar, endometriyumdaki aşırı uyarılma/maligniteyi önlemek amacıyla özel bir dikkatle incelenmelidir.

Tek başına oral östrojenlerle tedavi sonrası endometriyal kanser riski, hem tedavinin süresi hem de östrojen dozu ile bağlantılıdır. VAGİFEM içindeki östradiol dozu düşüktür ve tedavi lokaldir. Bazı hastalarda minör derecede sistemik absorpsiyon oluşabilir (bakınız bölüm 5.2). Bununla beraber, VAGİFEM artmış endometriyal hiperplazi veya rahim kanseri riski ile ilişkili değildir. Çünkü VAGİFEM ile lokal östrojen tedavisi altında sistemik etkinlik yoktur, progestagen eklenmesi önerilmemektedir.

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

VAGİFEM ile tedavi esnasında inatçı veya tekrarlayan genital kanamalar oluşursa hastanın doktora başvurması gerekir. Bu durumda maligniteyi dışlamak için endometriyal biyopsi istenebilir.

VAGİFEM lokal, düşük doz bir östradiol preparatıdır ve bu nedenle aşağıda belirtilen durumların oluşması sistemik östrojen tedavisine göre muhtemelen daha azdır.

Histerektomi olan kadınlarda rezidüel endometriyozis varsa progestan eklenmesi düşünülmelidir.

Meme Kanseri

Sistemik östrojen veya östrojen-progestagen tedavisi meme kanseri riskini artırabilir. Konjuge equin östrojenler veya östradiol ile bağıl meme kanseri riski, sıralı veya devamlı ve progestagen tipinden bağımsız, bir progestagen eklendiğinde daha fazladır. Geniş bir randomize klinik çalışma (WHI çalışması), yalnız konjuge equin östrojen ile tedavi edilen histerektomize postmenopozal kadınlarda meme kanseri insidansında hiçbir artışın olmadığını göstermiştir.

Venöz tromboembolizm

Sistemik HRT, daha yüksek venöz tromboembolizm (VTE) gelişme riski ile ilişkilidir, örn. derin ven trombozu veya pulmoner embolizm. WHI'nın yalnız östrojen kullanıldığı bir alt çalışmasında, VTE (DVT ve pulmoner embolizm (PE)) riskinin, sadece DVT'nin risk artışı istatistiksel anlamlılığa ulaşmasına rağmen (10.000 kadın yılı için 15'e karşı 23), plasebo ile karşılaştırıldığında günlük CEE (konjuge equin östrojen) alan kadınlarda arttığı bildirilmiştir

(10.000 kadın yılı için 22'ye karşı 30). VTE riskindeki artış, tedavinin ilk iki yılı boyunca gösterilmiştir.

WHI'nın östrojen artı progestin alt çalışmasında, plasebo alan kadınlarla karşılaştırıldığında günlük CEE/MPA alan kadınlarda VTE'nin istatistiksel olarak anlamlı iki kat daha fazla oranda görüldüğü bildirilmiştir (10.000 kadın yılı için 17'ye karşı 35). Ayrıca, DVT (10.000 kadın yılı için 13'e karşı 26) ve PE'nin (10.000 kadın yılı için 8'e karşı 18) her ikisi için de riskteki istatistiksel olarak anlamlı artışlar gösterilmiştir. VTE riskindeki artış, tedavinin ilk yılında gözlenmiş ve devam etmiştir.

VTE için bilinen risk faktörleri genel olarak, kişisel veya ailesel öykü, ciddi obezite (Beden Kütle İndeksi (BMI) > 30 kg/m²) ve sistemik lupus eritematozus (SLE)'tur. Variköz venlerin VTE'deki muhtemel rolleri hakkında görüş birliği yoktur.

VTE hikayesi veya bilinen trombofilik durumu olan hastalar artmış VTE riskine sahiptirler. HRT bu riski artırabilir. Kişisel veya güçlü ailesel tromboemboli hikayesi, veya tekrarlayan kendiliğinden düşüklükler, trombofilik bir bozukluğun ekarte edilmesi amacıyla araştırılmalıdır. Trombofilik faktörlerin tam bir değerlendirilmesi yapılmaya kadar veya antikoagülan tedavi başlayana dek, bu hastalarda HRT kullanımı kontrendike olarak görülmelidir. Hâlihazırda antikoagülan tedavi almakta olan kadınlarda HRT kullanımı için yarar-riskin dikkatle gözden geçirilmesi gerekir.

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

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

İnme

WHI'nın yalnız östrojen kullanılan alt çalışmasında, plaseboyla (10.000 kadın yılı için 33'e karşı 45) kıyaslandığında günlük konjuge östrojenleri (CE 0.625 mg) kullanan kadınlarda inme riskinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir. Risk artışı tedavinin ilk yılından sonra gözlenmiş ve devam etmiştir.

WHI'nın östrojen artı progestin alt çalışmasında, plaseboyla (10.000 kadın yılı için 24'e karşı 31) karşılaştırıldığında günlük olarak CE 0.625 mg artı medroksiprogesteron asetat (MPA 2.5 mg) kullanan kadınlarda inme riskinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir. Risk

artışı tedavinin ilk yılından sonra gözlenmiş ve devam etmiştir. Ancak, WHI verilerinin sekonder analizi, 50-59 yaşlarındaki kadınlarda inme riskinin olmadığını göstermiştir.

Bununla birlikte, Hemşirelerin Sağlık Çalışması, hormon dozunun azaltılmasının inme riskinin azalmasına yol açtığını göstermiştir.

Over kanseri

Yalnız östrojen içeren HRT'lerin ve östrojen artı progestagen HRT'lerinin uzun süreli (en az 5 veya 10 yıl) kullanımı, bazı epidemiyolojik çalışmalarda over kanseri riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir.

Diğer koşullar

Östrojenler sıvı tutulmasına neden olabilirler ve bu nedenle, kalp veya böbrek bozukluğu olan hastalar dikkatli bir şekilde gözlenmelidir.

Kognitif fonksiyonların gelişimi ile ilgili kesin kanıtlar bulunmamaktadır. 65 yaşından sonra devamlı kombine CCE ve MPA kullanmaya başlayan kadınlarda olası demans riskinin artışı ile ilgili WHI çalışmasından elde edilen bazı bulgular bulunmaktadır. Bu bulguların daha genç post-menopozal kadınlar ve diğer HRT ürünleri için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

Vajinal mukozanın ciddi derecede atrofik olduğu kadınlarda, vajinal uygulama nadiren de olsa lokal travma oluşturabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

VAGİFEM içindeki düşük doz östradiol'ün lokal uygulanmasına bağlı olarak, klinik anlamlılıkta etkileşimler beklenmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğum kontrolü üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

Gebelik dönemi

VAGİFEM, gebelik döneminde kontrendikedir.

Östradiol gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır/yol açtığından şüphelenilmektedir.

Eğer VAGİFEM ile tedavi sırasında hamilelik oluşursa, tedaviye hemen son verilmelidir. Bugüne kadarki birçok epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, yanlışlıkla östrojene maruz kalan fütuslarda, hiçbir teratojenik veya fütotoksik etkiyi göstermemektedir.

Laktasyon dönemi

VAGİFEM laktasyon döneminde endike değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VAGİFEM'in araç ve makine kullanım yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik deneyim:

200'den fazla hastanın 28 haftadan 64 haftaya kadar tedavi edilmesi de dahil olmak üzere, klinik çalışmalarda, 640'tan fazla hasta VAGİFEM ile tedavi edilmiştir. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, tedavi edilen grupta daha yüksek sıklıkta oluşan ve östrojenle ilişkili olduğu iyi bilinen advers (istenmeyen) olaylar "Yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$)" olarak belirtilmiştir. En yaygın olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları: Vajinal akıntı ve vajinal rahatsızlıktır. Östrojenle ilişkili meme ağrısı, periferik ödem ve postmenopozal kanamalar gibi advers olaylar, daha çok VAGİFEM tedavisinin başlangıcında mevcuttur.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Genital kandidiyazis veya vajinit. Ayrıca "Üreme sistemi ve meme hastalıkları"na bakınız.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı, karın ağrısı, karında şişkinlik veya karında rahatsızlık, dispepsi, kusma, gaz

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Vajinal kanama, vajinal akıntı veya vajinal rahatsızlık; meme ödemi, meme büyümesi, meme ağrısı veya meme hassasiyeti

Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumları

Yaygın: Periferik ödem

Pazarlama-sonrası deneyim:

Yukarıda listelenen advers ilaç reaksiyonlarına ek olarak, aşağıda belirtilenler spontan olarak rapor edilmiştir ve genel bir değerlendirme sonucunda VAGİFEM tedavisi ile ilişkili olabilecekleri düşünülmektedir. VAGİFEM ile ilgili spontan raporlama oranı, yaklaşık 10.000 hasta yılı başına yaklaşık 1 vakaya karşılık gelmektedir. Artan sıklık oranına sahip advers olaylar klinik çalışmalarda gözlenmemiştir, ancak spontan olarak raporlanmıştır, dolayısıyla çok seyrek (<1/10.000, bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)) olarak tanımlanmaktadır. Pazarlama sonrası deneyim, özellikle önemsiz ve iyi bilinen advers ilaç reaksiyonları ile ilgili eksik raporlamaya bağlıdır. Sunulan bu sıklıklar bu bilgi ışığında yorumlanmalıdır:

- İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kistler ve polipleri de içeren): Meme kanseri, endometriyal kanser
- İmmun sistem bozuklukları: Genel aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. anafilaktik reaksiyon/şok)
- Metabolizma ve beslenme bozuklukları: Sıvı tutulumu
- Psikiyatrik bozukluklar: İnsomnia, depresyon
- Sinir sistemi bozuklukları: Migrende kötüleşme
- Vasküler bozukluklar: Derin ven trombozu
- Gastrointestinal bozukluklar: Diyare
- Deri ve deri altı doku bozuklukları: Ürtiker, eritematoz döküntü, döküntü (başka şekilde sınıflanamayan), kaşıntılı döküntü, genital kaşıntı
- Üreme sistemi ve meme hastalıkları: Endometriyal hiperplazi, vajinal iritasyon, vajinal ağrı, vajinismus, vajinal ülserasyon
- Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumları: İlaç etkisizliği
- Araştırmalar: Kilo artışı, kan östrojen artışı

Aşağıdaki advers reaksiyonlar sistemik östrojen tedavisi ile ilişkili olarak rapor edilmiştir:

- Miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği
- İnme
- Safra kesesi hastalığı
- Deri ve deri altı doku bozuklukları: kloazma, eritema multiforme, eritema nodosum, vasküler purpura, kaşıntı
- Endometriyal kanser (bakınız bölüm 4.4), endometriyal hiperplazi riski veya uterin fibroidlerinin boyutunda artış riski
- İnsomnia
- Epilepsi
- Libido bozukluğu (aksi tanımlanmadıkça)
- Astımda kötüleşme
- Olası demans (bakınız bölüm 4.4)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımına ait bir vaka bildirilmemiştir.

VAGİFEM, intravajinal tedavi için tasarlanmıştır ve östradiol dozu çok düşüktür. Aşırı doz alınması bu nedenle pek mümkün değildir, fakat eğer olursa tedavi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Doğal ve yarısentetik östrojenler, yalın (vajinal kullanım için)
ATC kodu: G03C A03

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

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

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

VAGİFEM'in sistemik absorpsiyon derecesini değerlendirmek üzere 12 haftalık tek-merkezli, randomize, açık etiketli, çoklu dozlu, paralel grup bir çalışma yürütülmüştür. Bireyler 25 μ g E2 (VAGİFEM) veya 10 μ g E2 alacak şekilde 1:1 randomize edilmişlerdir. Östradiol (E2), östron (E1) ve östron sülfat (E1S)'in plazmadaki düzeyleri -1. Gün (dozlama-öncesi), 1. Gün (1. dozlamadan sonra), 14. Gün (14 günlük günde bir kez dozlamamanın sonrasında), 82. Gün (10 haftalık haftada iki kez tedavinin ardından dozlamadan önce) ve 83. Gün (10 haftalık haftada iki kez tedavinin

ardından dozlamadan sonra'de ölçülmüştür. Plazma E2 seviyeleri için klinik çalışmanın primer biyoyararlanım son noktası $EAA_{(0-24)}$ idi (bakınız Tablo 1): bu parametre tedavinin 1, 14, 83. günlerindeki başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında VAGİFEM için daha yüksek sistemik östradiol düzeylerini göstermiştir. Ancak genel olarak tüm zaman noktalarındaki ortalama plazma E2 düzeyleri ($C_{ort(0-24)}$) 20 pg/ml'nin altında kalmıştır. 82. günden elde edilen veriler, uzun süreli, sistemik östradiol düzeylerinin iki haftalık idame tedavisi süresince birikim göstermediğini göstermektedir (bakınız Tablo 1).

Tablo 1 Plazma Östradiol (E2) konsantrasyonları için farmakokinetik (PK) parametrelerin değerleri

| Vagifem 25 µg E2 | | |
|------------------|---|--|
| | $EAA_{(0-24)}$ pg.s/ml (geometrik ortalama) | $C_{ort(0-24)}$ pg/ml (geometrik ortalama) |
| Gün -1 | 96.66 | 4.03 |
| Gün 1 | 476.14 | 19.84 |
| Gün 14 | 438.87 | 18.29 |
| Gün 82 | 48.13 | 2.01 |
| Gün 83 | 225.94 | 9.41 |

12 haftalık VAGİFEM uygulaması boyunca gözlenen östron seviyeleri, herhangi bir östron birikimi göstermemektedir.

Dağılım:

Östrojenler vücutta yaygın dağılıma uğrarlar ve seks hormon hedef organlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Östrojenler seks hormon bağlayıcı globulin ve albumine bağlı olarak dolaşımda bulunurlar.

Metabolizma:

Ekzojen östrojenler de endojen östrojenler gibi başlıca karaciğerde metabolize olurlar. Estradiol geri dönüşümlü olarak estrona, her ikisi de başlıca üriner metabolit olan estriole dönüşür.

Eliminasyon:

Östrojen metabolitleri, primer olarak glukuronidler ve sülfatlar halinde idrarla atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

17β-östradiol farmakotoksosite literatürlerinde tanımlanan ve insanlarda etkileri iyi bilinen bir bileşik olduğundan, daha fazla çalışma yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Hipromelloz
Laktoz monohidrat
Mısır nişastası
Magnezyum stearat

Film kaplama:

Hipromelloz
Makragol 6000

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında saklanmalıdır. Buzdolabına konmamalıdır. Orijinal kutusunda saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir VAGİFEM tablet kullanıldıktan sonra atılabilen, tek-kullanımlık polietilen/polipropilen bir aplikatördedir. Aplikatörler PVC/alüminyum folyo blisterlerde paketlenmiştir.

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

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" gereklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.
Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat: 7
34335 Etiler - İstanbul Türkiye
Tel: 0 212 385 40 40
Faks: 0 212 282 21 20

8. RUHSAT NUMARASI

102/11

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.07.1997
Ruhsat yenileme tarihi: 11.07.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ