



מרץ 2021

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

VAGIFEM 10 MCG Vaginal Film-coated tablets

חברת נובו נורדיסק בע"מ מבקשת ליידע על עדכון העלונים לרופא ולצרכן לתכשיר.

חומר פעיל :

estradiol 10 micrograms

ההתוויה הרשומה לתכשיר:

**Treatment of atrophic vaginitis due to estrogen deficiency in postmenopausal women.
The experience treating women older than 65 years is limited.**

בהודעה זו מצוינים העדכונים המהותיים בלבד (טקסט עם קו תחתי מציין טקסט שהוסף לעלון ואילו טקסט עם קו-חוצה מסמן טקסט שהורד מהעלון).
נא לעיין בעלונים המצורפים להודעה זו המכילים את כלל העדכונים.

עדכונים לעלון לרופא:

4.2 Posology and method of administration

...

~~Vagifem is a local vaginal therapy and in women with an intact uterus, progestagen treatment is not necessary (however~~
For oestrogen products for vaginal application of which the systemic exposure to the oestrogen remains within the normal postmenopausal range, such as Vagifem 10 mcg, it is not recommended to add a progestagen (but see section 4.4, 'Special warnings and precautions for use', 'Endometrial hyperplasia and carcinoma').

...

4.4 Special warnings and precautions for use

...

Endometrial hyperplasia and carcinoma

Women with an intact uterus with abnormal bleeding of unknown aetiology or women with an intact uterus who have previously been treated with unopposed oestrogens should be examined with special care in order to exclude hyperstimulation/malignancy of the endometrium before initiation of treatment with Vagifem 10 mcg .

In women with an intact uterus the risk of endometrial hyperplasia and carcinoma is increased when systemic oestrogens are administered alone for prolonged periods. ~~The reported increase in endometrial cancer risk among systemic~~ For oestrogen-only users varies from 2- to 12-fold compared with non-users, depending on both duration products for vaginal application of treatment and on which the systemic exposure to oestrogen dose. After stopping treatment, risk may remain elevated for at least 10 years. remains within the normal postmenopausal range, such as Vagifem 10 mcg, it is not recommended to add a progestagen.

...



*The following risks have been associated with **systemic** HRT and apply to a lesser extent for oestrogen products for vaginal application of which the systemic exposure to the oestrogen remains **within** the normal postmenopausal range. However, they should be considered in case of long term or repeated use of this product.*

Breast cancer

Epidemiological evidence from a large meta-analysis suggests no increase in risk of breast cancer in women with no history of breast cancer taking low dose vaginally applied oestrogens. It is unknown if low dose vaginal oestrogens stimulate recurrence of breast cancer.

The overall evidence suggests an increased risk of breast cancer in women taking combined oestrogen-progestagen and possibly also oestrogen-only HRT, that is dependent on the duration of taking HRT. The WHI trial found no increase in risk of breast cancer in hysterectomised women using oestrogen-only HRT. Observational studies have mostly reported a small increase in risk of having breast cancer diagnosed that is substantially lower than found in users of oestrogen-progestagen combinations.

The excess risk becomes apparent within a few years of use but returns to baseline within a few (at most five) years after stopping treatment.

A relationship between breast cancer risk and low dose local vaginal oestrogen therapy is uncertain. HRT, especially oestrogen-progestagen combined treatment, increases the density of mammographic images which may adversely affect the radiological detection of breast cancer.

Ovarian cancer

Ovarian cancer is much rarer than breast cancer.

Epidemiological evidence from a large meta-analysis suggests a slightly increased risk in women taking oestrogen-only or combined oestrogen-progestagen **systemic** HRT, which becomes apparent within 5 years of use and diminishes over time after stopping. Some other studies, including the WHI trial, suggest that use of combined HRTs may be associated with a similar or slightly smaller risk (see Section 4.8).

A relationship between ovarian cancer risk and low dose local vaginal oestrogen therapy is uncertain.

Venous thromboembolism

Systemic HRT is associated with a 1.3- to 3-fold risk of developing venous thromboembolism (VTE), i.e. deep vein thrombosis or pulmonary embolism. The occurrence of such an event is more likely in the first year of HRT than later (see section 4.8).

Patients with known thrombophilic states have an increased risk of VTE and HRT may add to this risk. HRT is therefore contraindicated in these patients (see section 4.3).

Generally recognised risk factors for VTE include use of oestrogens, older age, major surgery, prolonged immobilisation, obesity (BMI >30 kg/m²), pregnancy/postpartum period, systemic lupus erythematosus (SLE) and cancer. There is no consensus about the possible role of varicose veins in VTE.

A relationship between venous thromboembolism and low dose local vaginal oestrogen therapy is uncertain.

...

Coronary artery disease (CAD)



~~There is no evidence from randomised controlled trials of protection against myocardial infarction in women with or without existing CAD who received combined oestrogen-progestagen or oestrogen-only therapy.~~

Randomised controlled data found no increased risk of CAD in hysterectomised women using **systemic** oestrogen-only therapy.

Ischaemic stroke

~~Combined oestrogen-progestagen and **Systemic** oestrogen-only therapy are~~ is associated with an up to 1.5-fold increase in risk of ischaemic stroke. The relative risk does not change with age or time since menopause. However, as the baseline risk of stroke is strongly age-dependent, the overall risk of stroke in women who use HRT increases with age (see section 4.8).

~~A relationship between ischaemic stroke and low dose local vaginal oestrogen therapy is uncertain.~~

Other conditions

Oestrogens may cause fluid retention, and therefore patients with cardiac or renal dysfunction should be carefully observed.

Women with pre-existing hypertriglyceridaemia should be followed closely during oestrogen replacement or hormone replacement therapy, since rare cases of large increases of plasma triglycerides leading to pancreatitis have been reported with oestrogen therapy in this condition.

~~The relationship between pre-existing hypertriglyceridaemia and low dose local vaginal oestrogen therapy is unknown.~~

...

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

~~As the oestrogen in Vagifem® is administered within the vagina and due~~

Due to the low levels of estradiol released vaginal administration and minimal systemic absorption, it is unlikely that any clinically relevant drug interactions will occur with Vagifem 10 mcg.

~~However, the metabolism of oestrogens may be increased by concomitant use of substances known to induce drug-metabolising enzymes, specifically cytochrome P450 enzymes, such as anticonvulsants (e.g. phenobarbital, phenytoin, carbamazepine) and anti-infectives (e.g. rifampicin, rifabutin, nevirapine, efavirenz). Ritonavir and nelfinavir, although known as strong inhibitors, by contrast exhibit inducing properties when used concomitantly interactions with steroid hormones. Herbal preparations containing St John's Wort (*Hypericum perforatum*) may induce the metabolism of oestrogens other locally applied vaginal treatments should be considered.~~

4.8 Undesirable effects

...

Other adverse reactions have been reported in association with systemic oestrogen/progestagen treatment. ~~Risk~~ As risk estimates have been drawn from systemic exposure and it is not known how these apply to local treatments:

- ~~Myocardial infarction, congestive heart disease~~
- ~~Stroke~~
- Gall bladder disease
- Skin and subcutaneous disorders: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum,



- vascular purpura
- Increase in size of fibroids
- Epilepsy
- Libido disorder
- Deterioration of asthma
- Probable dementia over the age of 65 (see section 4.4).

Class effects associated with systemic HRT

Breast cancer risk

Risk estimates have been drawn from systemic exposure and it is not known how these apply to local treatments.

The following risks have been associated with systemic HRT and apply to a lesser extent for oestrogen products for vaginal application of which the systemic exposure to oestrogen remains within the normal postmenopausal range.

Breast cancer risk

Risk estimates have been drawn from systemic exposure and it is not known how these apply to local treatments.

- An up to 2 fold increased risk of having breast cancer diagnosed is reported in women taking combined oestrogen-progestagen therapy for more than 5 years.
- Any increased risk in users of oestrogen-only therapy is substantially lower than that seen in users of oestrogen-progestagen combinations.
- The level of risk is dependent on the duration of use (see section 4.4).
- Results of the largest randomised placebo-controlled trial (WHI study) and largest epidemiological study (MWS) are presented.

Million Women Study – Estimated additional risk of breast cancer after 5 years' use

Age range (years)	Incidence per 1,000 never-users of HRT over a 5 year period*	Risk ratio and 95% CI #	Additional cases per 1,000 HRT users over 5 years (95% CI)
Oestrogen only HRT			
50–65	9–12	1.2	1–2 (0–3)
Combined oestrogen-progestagen			
50–65	9–12	1.7	6 (5–7)

* Taken from baseline incidence rates in developed countries.
 # Overall risk ratio. The risk ratio is not constant but will increase with increasing duration on use.
 Note: Since the background incidence of breast cancer differs by EU country, the number of additional cases of breast cancer will also change proportionately.

US WHI studies – additional risk of breast cancer after 5 years' use

Age range (years)	Incidence per 1,000 women in placebo arm over 5 years	Risk ratio and 95% CI	Additional cases per 1,000 HRT users over 5 years (95% CI)
CEE oestrogen only			
50–79	21	0.8 (0.7–1.0)	-4 (-6–0)*
CEE+MPA oestrogen & progestagen‡			
50–79	17	1.2 (1.0–1.5)	+4 (0–9)

* WHI study in women with no uterus, which did not show an increase in risk of breast cancer.



‡When the analysis was restricted to women who had not used HRT prior to the study there was no increased risk apparent during the first 5 years of treatment: after 5 years the risk was higher than in non-users.

Endometrial cancer risk

Postmenopausal women with a uterus

The endometrial cancer risk is about 5 in every 1000 women with an uterus not using HRT. In women with a uterus, use of systemic oestrogen only HRT is not recommended because it increases the risk of endometrial cancer (see section 4.4).

Depending on the duration of systemic oestrogen only use and oestrogen dose, the increase in risk of endometrial cancer in epidemiology studies varied from between 5 and 55 extra cases diagnosed in every 1000 women between the ages of 50 and 65.

Adding a progestagen to systemic oestrogen only therapy for at least 12 days per cycle can prevent this increased risk. In the Million Women Study the use of five years of combined (sequential or continuous) HRT did not increase risk of endometrial cancer (RR of 1.0 (0.8-1.2)).

Please also see section 4.4.

Ovarian cancer

Risk estimates have been drawn from systemic exposure and it is not known how these apply to local treatments. Use of oestrogen only or combined oestrogen-progestagen systemic HRT has been associated with a slightly increased risk of having ovarian cancer diagnosed (see section 4.4).

A meta-analysis from 52 epidemiological studies reported an increased risk of ovarian cancer in women currently using systemic HRT compared to women who have never used HRT (RR 1.43, 95% CI 1.31-1.56). For women aged 50 to 54 years who have been taking HRT for 5 years of HRT, this results in about 1 extra case per 2,000 users. In women aged 50 to 54 who are do not taking take HRT, about 2 women in 2000 will be diagnosed with ovarian cancer over a 5-year period.

Risk of venous thromboembolism

Risk estimates have been drawn from systemic exposure and it is not known how these apply to local treatments.

Systemic HRT is associated with a 1.3- to 3-fold increased relative risk of developing venous thromboembolism (VTE), i.e. deep vein thrombosis or pulmonary embolism. The occurrence of such an event is more likely in the first year of using HRT (see section 4.4). Results of the WHI studies are presented below:

WHI Studies – Additional risk of VTE over 5 years' use

Age range (years)	Incidence per 1,000 women in placebo arm over 5 years	Risk ratio and 95% CI	Additional cases per 1,000 HRT users
Oral oestrogen-only*			
50 – 59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
Oral combined oestrogen-progestagen			
50 – 59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)

* Study in women with no uterus.

Risk of coronary artery disease

Risk estimates have been drawn from systemic exposure and it is not known how these



apply to local treatments.

The risk of coronary artery disease is slightly increased in users of combined oestrogen-progestagen HRT over the age of 60 (see section 4.4).

Risk of ischaemic stroke

Risk estimates have been drawn from systemic exposure and it is not known how these apply to local treatments.

The use of oestrogen only and oestrogen-progestagen therapy **systemic** HRT is associated with an up to 1.5-fold increased relative risk of ischaemic stroke. The risk of haemorrhagic stroke is not increased during the use of HRT.

...

עדכונים לעלון לצרכן:

2. לפני השימוש בתרופה

...

לתשומת ליבך, וגיפם 10 מק"ג אינה אמצעי למניעת היריון. אם חלפו פחות מ-12 חודשים מאז הווסת האחרונה שלך או שאת מתחת לגיל 50, ייתכן שתצטרכי להשתמש באמצעי מניעה נוסף כדי למנוע היריון. פני לרופא לייעוץ.

...

התעבות מוגברת של רירית הרחם (endometrial hyperplasia) וסרטן רירית הרחם (endometrial cancer)

נטילת טבליות של טיפול הורמונלי חליפי (HRT) המכילות אסטרוגן בלבד, לפרק זמן ארוך, יכולה להגדיל את הסיכון לפתח סרטן רירית הרחם (endometrium).

לא ידוע בוודאות אם קיים סיכון דומה בטיפול חוזר או שימוש בטיפול ממושך (מעל שנה) עם וגיפם 10 מק"ג. או שימוש חוזר בתכשירים המכילים אסטרוגן וניתנים באופן מקומי בנרתיק, נושא סיכון דומה. עם זאת, וגיפם 10 מק"ג הראתה יכולת ספיגה סיסטמית נמוכה מאוד לדם בתחילת הטיפול, לכן אין צורך בהוספת פרוגסטגן אינה נחוצה.

אם את חווה דימום פתאומי מהנרתיק או הכתמה דמית, לרוב אין סיבה לדאגה, אך עלייך לקבוע תור אצל הרופא. הדבר יכול להוות סימן להתעבות רירית הרחם שלך.

השוואה:

בנשים בגיל 50-65 בעלות רחם שאינן נוטלות תכשיר הורמונלי חליפי, בממוצע 5 מתוך 1000 נשים יאובחנו עם סרטן רירית הרחם (endometrial cancer). בנשים בגיל 50-65 בעלות רחם הנוטלות תכשיר הורמונלי חליפי המכיל אסטרוגן בלבד, בין 10 ל-60 נשים מתוך 1000 יאובחנו עם סרטן רירית הרחם (כלומר בין 5 ל-55 מקרים נוספים), וזאת כתלות במינון ובמשך הנטילה.

הסיכונים הבאים מתייחסים לתרופות המכילות טיפולים הורמונליים חלופיים המגיעים למחזור הדם. עם זאת, וגיפם 10 מק"ג מיועדת לטיפול מקומי בנרתיק, והספיגה שלה לדם נמוכה מאוד. הסבירות שהמצבים המוזכרים להלן יחמירו או יחזרו בשנית במהלך הטיפול בוגיפם 10 מק"ג פחותה, אך עלייך לפנות לרופא אם את חוששת.

סרטן שד

עדויות מצביעות על כך ששימוש בוגיפם 10 מק"ג אינו מעלה את הסיכון לסרטן השד בקרב נשים שלא חלו בסרטן השד בעבר. לא ידוע אם ניתן להשתמש בביטחה בוגיפם 10 מק"ג אצל נשים שחלו בסרטן השד בעבר.

ישנן עדויות לכך שנטילת תכשירי HRT המכילים שילוב אסטרוגן-פרוגסטגן ייתכן כי גם תכשירי HRT המכילים אסטרוגן בלבד מעלים את הסיכון לסרטן שד. התוספת לסיכון תלויה במשך הטיפול ההורמונלי החליפי (HRT). הסיכון הנוסף נראה לעין לאחר מספר שנים, אך חוזר לנוכחה תוך מספר שנים (לכל היותר 5) לאחר הפסקת הטיפול.

עבור נשים שעברו כריתת רחם ואשר נוטלות טיפול הורמונלי חליפי המכיל אסטרוגן בלבד במשך 5 שנים, נראה כי אין עלייה בסיכון או שינוי עלייה קטנה בסיכון לסרטן שד.

השוואה:

נשים בגיל 50 עד 79 שאינן מטופלות בטיפול הורמונלי חליפי, בממוצע, 9 עד 17 מתוך 1,000 יאובחנו עם סרטן שד בפרק זמן של 5 שנים. בקרב נשים בגיל 50 עד 79 המטופלות בטיפול הורמונלי חליפי עם אסטרואן פרוגסטגן במשך 5 שנים, יהיו 13 עד 23 מקרים מתוך 1,000 משתמשות (כלומר 6-4 מקרים נוספים).

...

מחלת לב (התקף לב)

אין הוכחה לכך שטיפול הורמונלי חליפי מונע התקף לב. הסבירות לפתח מחלת לב גבוהה במעט בקרב נשים מעל גיל 60 המשתמשות בטיפול הורמונלי חליפי עם אסטרואן פרוגסטגן לעומת נשים שאינן מטופלות בטיפול הורמונלי חליפי כלשהו. אין עלייה בסיכון לפתח מחלת לב בנשים שעברו כריתת רחם ומטופלות הנוטלות טיפול המכיל אסטרואן בלבד.

...

תרופות אחרות וגופים תגובות בין תרופתיות

אם את לוקחת, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספרי על כך לרופא או לרוקח.

לא סביר שוגיפם 10 מק"ג, המשמשת לטיפול מקומי בנרתיק, תשפיע על תרופות אחרות. וגיפם 10 מק"ג עלולה להשפיע על טיפולים אחרים הניתנים דרך הנרתיק. תרופות מסוימות עלולות לשבש את ההשפעה של וגיפם. הדבר עלול להוביל לדימום לא סדיר. האמור חל לגבי התרופות הבאות:

- תרופות לטיפול באפילפסיה (כגון פנוברביטל, פניטואין וקרבאמזפין);
- תרופות לטיפול בשחפת (כגון ריפאמפיצין, ריפאבוטין);
- תרופות לטיפול בזיהום HIV (כגון נביראפין, אפביראנז, ריטונביר ונלפינביר);
- צמחי מרפא המכילים פרע מחורר (היפריקום פרפורטום)

אם את לוקחת או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות, כולל תרופות ללא מרשם, תוספי תזונה, צמחי מרפא או מוצרים טבעיים אחרים, ספרי על כך לרופא או לרוקח. בכל אופן, לא סביר כי וגיפם ישפיע על תרופות אחרות מכיוון שוגיפם משמש לטיפול מקומי בנרתיק ומכיל מינון נמוך מאוד של אסטרדייל.

4. תופעות לוואי

...

להלן המחלות עליהן דווח כי הופיעו לעיתים קרובות יותר בנשים המשתמשות בטיפולים הורמונליים חלופיים המגיעים למחזור הדם, בהשוואה לנשים שאינן משתמשות בטיפול הורמונלי חלופי. סיכונים אלו הינם נמוכים יותר עבור טיפולים הניתנים דרך הנרתיק כמו וגיפם 10 מק"ג:

- סרטן השד
- גידול חריג או סרטן של רירית הרחם (היפרפלזיה אנדומטריאלית או סרטן);
- סרטן השחלה
- קרישי דם בוורידי הרגליים או הריאות (פקקת ורידית)
- מחלת לב
- שבץ
- סבירות לאובדן זיכרון, אפשרי אם מתחילים בטיפול ההורמונלי החלופי החל מעל לאחר גיל 65.

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום: נובו נורדיסק בע"מ, רח' עתיר ידע 1, כפר-סבא 4464301, ישראל. טלפון: 09-7630444, פקס: 09-7630456.

בברכה,
שלומית צור
רוקחת ממונה
נובו נורדיסק בע"מ