

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vagirux 10 mikrogramov vaginálne tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna vaginálna tableta obsahuje hemihydrát estradiolu, čo zodpovedá 10 mikrogramom estradiolu. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Vaginálna tableta.

Biele, okrúhle, filmom obalené tablety s vyrazeným „E“ na jednej strane. Priemer tablety je približne 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba vaginálnej atrofie v dôsledku nedostatku estrogénu u postmenopauzálnych žien (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Vagirux sa môže používať u žien s intaktnou maternicou alebo bez nej.

Dávkovanie

Pred začiatkom liečby Vagiruxom sa majú vyliečiť vaginálne infekcie.

Liečba sa môže začať v ktorýkoľvek vhodný deň.

Počiatočná dávka

Jedna vaginálna tableta denne počas dvoch týždňov.

Udržiavacia dávka

Jedna vaginálna tableta dvakrát týždenne.

Na začatie a pokračovanie liečby postmenopauzálnych symptómov sa má použiť najnižšia účinná dávka po najkratšiu možnú dobu (pozri tiež časť 4.4).

Pri liekoch s obsahom estrogénu na vaginálnu aplikáciu, ako je Vagirux, ktorých systémová expozícia estrogénu zostáva v rámci normálneho postmenopauzálného rozmedzia, sa neodporúča pridávať progestagén (pozri časť 4.4 „Endometriálna hyperplázia a karcinóm“).

Ak pacientka na podanie dávky zabudne, má si ju podať hneď, ako si spomenie. Je potrebné vyhnúť sa dvojitej dávke.

Spôsob podávania

Vagirux sa podáva intravaginálne pomocou aplikátora ako lokálna estrogénová terapia.

Ako podávať Vagirux:

1. Aplikátor sa má vybrať zo zatavenej fólie.
2. Počas držania trubice sa má piest aplikátora potiahnuť, až kým sa nezastaví. Jedna vaginálna tableta sa má pevne umiestniť do držiaka (široký koniec) aplikačnej trubice.
3. Aplikátor sa má opatrne zavádzať do vagíny až do momentu, keď pocítite určitý odpor (8 až 10 cm).
4. Na uvoľnenie vaginálnej tablety sa má piest stlačiť, až kým sa nezastaví. Tableta sa ihneď prilepí na stenu vagíny. Ak pacientka vstane alebo kráča, tableta nevypadne.
5. Po každom použití a pred ďalším použitím sa má aplikátor očistiť. Trubica a piest sa majú očistiť jemným mydlom a dôkladne opláchnuť teplou vodou z vodovodu. Trubica aj piest sa majú nechať vysušiť na čistom povrchu (napr. papierová utierka).
6. Aplikátor sa má používať až do vyprázdnenia balenia (18 alebo 24krát). Potom sa má zlikvidovať spolu s domovým odpadom.

4.3 Kontraindikácie

- Známa, prekonaná alebo suspektná rakovina prsníka;
- Známe, prekonané alebo suspektné maligné tumory závislé od estrogénu (napr. rakovina endometria);
- Nediagnostikované krvácanie z pohlavných orgánov;
- Neliečená hyperplázia endometria;
- Predchádzajúci alebo súčasný venóznym tromboembolizmus (hlboká venózna trombóza, pľúcna embólia);
- Známe trombofilné poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu, pozri časť 4.4);
- Aktívna alebo nedávno prekonaná arteriálna tromboembolická choroba (napr. angína pectoris, infarkt myokardu);
- Akútne ochorenie pečene alebo ochorenie pečene v anamnéze, pokiaľ sa testy pečeňových funkcií nevrátili do normálu;
- Známa precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Porfýria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba postmenopauzálnych symptómov pomocou HST sa má začať iba vtedy, ak tieto príznaky nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života. V každom prípade sa má najmenej raz ročne dôkladne posúdiť riziko a prínos a v HST sa má pokračovať, iba ak prínos prevažuje riziko.

Lekárske vyšetrenie /kontroly

Pred začatím alebo obnovením hormonálnej liečby sa má odobrať kompletná osobná a rodinná anamnéza. Fyzikálne vyšetrenie (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) vychádza zo získaných informácií, kontraindikácií použitia a upozornení. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a charakter sú prispôbené pacientke individuálne. Ženy treba informovať o potrebe hlásenia zmien na prsníkoch ich lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri časť „Rakovina prsníka“ nižšie). Vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích techník, napr. mamografie, sa majú vykonávať v súlade s aktuálnymi skriningovými postupmi a prispôsobiť individuálnym klinickým potrebám pacientky. Farmakokinetický profil Vagiruxu ukazuje, že počas liečby dochádza k veľmi nízkej systémovej absorpcii estradiolu (pozri časť 5.2), avšak vzhľadom na to, že ide o liek HST, je potrebné vziať do úvahy nižšie uvedené fakty, a to najmä pri dlhodobom alebo opakovanom používaní tohto lieku.

Stavy, ktoré si vyžadujú dohľad

Ak sa u pacientky ktorákoľvek z nasledujúcich stavov práve vyskytuje, vyskytol sa v minulosti a/alebo sa zhoršil počas gravidity alebo predchádzajúcej hormonálnej liečby, musí byť starostlivo sledovaná. Má sa vziať do úvahy, že tieto stavy sa počas liečby estrogénmi môžu opäť vyskytnúť alebo sa môžu zhoršiť. Ide najmä o:

- leiomyóm (uterinné fibroidy) alebo endometriózu;

- rizikové faktory tromboembolických porúch (pozri nižšie);
- rizikové faktory vzniku tumorov závislých od estrogénu, napr. dedičnosť rakoviny prsníka prvého stupňa;
- hypertenziu;
- poruchy pečene (napr. adenóm pečene);
- diabetes mellitus s poškodením ciev alebo bez neho;
- cholelitiázu;
- migrénu alebo (silnú) bolesť hlavy;
- systémový lupus erythematosus;
- hyperpláziu endometria v anamnéze (pozri nižšie);
- epilepsiu;
- astmu;
- otosklerózu.

Farmakokinetický profil Vagiruxu ukazuje, že počas liečby dochádza k veľmi nízkej absorpcii estradiolu (pozri časť 5.2). Vzhľadom k tomu je možnosť, že sa vyššie uvedené stavy opäť vyskytnú alebo sa zhoršia, menej pravdepodobná ako pri systémovej liečbe estrogénmi.

Dôvody pre okamžité ukončenie liečby

Liečba sa má ukončiť, ak sa zistia kontraindikácie a v prípade nasledujúcich stavov:

- žltacka alebo zhoršenie funkcie pečene;
- významné zvýšenie krvného tlaku;
- nový výskyt bolestí hlavy typu migrény;
- gravidita.

Hyperplázia a karcinóm endometria

Ženy s intaktnou maternicou, ktoré boli v minulosti liečené samotnými estrogénmi, sa majú pred začatím liečby Vagiruxom starostlivo vyšetriť, aby sa vylúčila hyperstimulácia/malignita endometria.

U žien s intaktnou maternicou sa riziko hyperplázie a karcinómu endometria zvyšuje, ak sa systémové estrogény podávajú samostatne po dlhšiu dobu. Pri liekoch s obsahom estrogénu na vaginálnu aplikáciu, ako je Vagirux, ktorých systémová expozícia estrogénu zostáva v rámci normálneho postmenopauzálného rozmedzia, sa neodporúča pridávať progestagén.

Počas liečby vaginálnymi tabletami s obsahom 10 mikrogramov estradiolu môže u niektorých pacientok nastať malý stupeň systémovej absorpcie, najmä počas prvých dvoch týždňov podávania raz denne. Priemerná koncentrácia estradiolu (E2) v plazme ($C_{ave(0-24)}$) však zostávala počas všetkých sledovaných dní u všetkých subjektov v rámci normálneho postmenopauzálného rozmedzia (pozri časť 5.2).

Endometriálna bezpečnosť pri dlhodobej liečbe (dlhšie ako 1 rok) alebo pri opakovanom používaní lokálne vaginálne podávaného estrogénu nie je známa. Ak sa liek podáva opakovane, liečba sa má prehodnotiť najmenej raz ročne, pričom sa má osobitná pozornosť venovať akýmkoľvek príznakom hyperplázie alebo karcinómu endometria.

Vo všeobecnosti platí, že substitučná terapia estrogénmi sa nemá predpisovať na dlhšie ako jeden rok bez vykonania iného fyzikálneho vyšetrenia, vrátane gynekologického vyšetrenia. Ak sa kedykoľvek počas liečby objaví krvácanie alebo špinenie, má sa zistiť dôvod. Vyšetrenie môže zahŕňať biopsiu endometria s cieľom vylúčiť malignitu endometria. Pacientku treba poučiť, že ak sa počas liečby Vagiruxom objaví krvácanie alebo špinenie, má to oznámiť svojmu lekárovi.

Stimulácia samotnými estrogénmi môže viesť k premalígnej alebo malígnej transformácii reziduálnych ložísk endometriózy. Preto sa pri používaní tohto lieku u žien, ktoré podstúpili hysterektómiu z dôvodu endometriózy, najmä ak je u nich známa reziduálna endometrióza, odporúča opatrnosť.

Nasledujúce riziká sa spájajú so systémovou HST a v menšej miere s liekmi s obsahom estrogénu pre

vaginálnu aplikáciu, ktorých systémová expozícia estrogénu zostáva v rámci normálneho postmenopauzálného rozmedzia. V prípade dlhodobého alebo opakovaného podávania tohto lieku sa však majú vziať do úvahy.

Rakovina prsníka

Z epidemiologických dôkazov z rozsiahlej meta-analýzy nevyplýva zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien bez rakoviny prsníka v anamnéze, ktoré používajú vaginálne podávané estrogény v nízkej dávke. Nie je známe, či vaginálne estrogény v nízkej dávke stimulujú opätovný výskyt rakoviny prsníka.

Rakovina vaječníkov

Rakovina vaječníkov je omnoho zriedkavejšia ako rakovina prsníka.

Epidemiologické dôkazy z veľkej metaanalýzy naznačujú mierne zvýšené riziko rakoviny vaječníkov u žien, ktoré používajú systémovú HST s obsahom samotného estrogénu. Toto riziko sa prejaví do 5 rokov liečby a po ukončení liečby sa časom znižuje.

Venóznym tromboembolizmus

Systémová HST sa spája s 1,3 až 3-násobným rizikom vzniku venózneho tromboembolizmu (VTE), t.j. hlbokkej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. Pravdepodobnosť výskytu takejto udalosti je vyššia v prvom roku používania HST ako neskôr (pozri časť 4.8).

U pacientok so známymi trombofilnými stavmi je zvýšené riziko VTE a HST môže toto riziko zvyšovať. HST je preto u týchto pacientok kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Medzi všeobecne uznávané rizikové faktory VTE patria používanie estrogénov, vyšší vek, veľký chirurgický zákrok, dlhodobá imobilizácia, obezita (BMI > 30 kg/m²), gravidita/obdobie po pôrode, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovina. O možnej úlohe kľúčových žíl pri vzniku VTE neexistuje jednotný názor.

Profylaktické opatrenia na zabránenie vzniku pooperačného VTE je potrebné zvážiť rovnako, ako u všetkých pacientov po operácii. Ak má po plánovanom chirurgickom zákroku nasledovať dlhodobá imobilizácia, odporúča sa dočasne prerušiť HST, a to 4 až 6 týždňov pred operáciou. Liečba sa nemá obnoviť, kým nie je pacientka úplne pohyblivá.

Ženám bez VTE v anamnéze, ale s trombózou v mladom veku v anamnéze prvostupňového príbuzného, možno skrining ponúknuť po starostlivom zvážení jeho obmedzení (skrining dokáže odhaliť iba niektoré trombofilné defekty).

Ak sa zistí trombofilný defekt, pričom je vylúčená trombóza u členov rodiny alebo ak je defekt „závažný“ (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S alebo proteínu C alebo kombinácia defektov), HST je kontraindikovaná.

Ženy, ktoré už dostávajú dlhodobú antikoagulačnú liečbu, si vyžadujú starostlivé zváženie pomeru prínosu a rizika pri používaní HST.

Ak VTE vznikne po začatí liečby, liečba sa musí prerušiť. Pacientkám treba povedať, aby sa okamžite obrátili na svojich lekárov, ak sú si vedomé možného príznaku tromboembolizmu (napr. bolestivý opuch dolnej končatiny, náhla bolesť na hrudníku, dyspnoe).

Ischemická choroba srdca (ICHS)

Randomizované kontrolované štúdie nezistili žiadne zvýšené riziko ICHS u žien po hysterektómii, ktoré používajú systémovú liečbu samotným estrogénom.

Ischemická cievna mozgová príhoda

Systémová liečba samotným estrogénom sa spája až s 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Relatívne riziko sa od menopauzy s vekom alebo časom nemení. Avšak, nakoľko je východiskové riziko cievnej mozgovej príhody silne závislé od veku, celkové riziko cievnej mozgovej príhody u žien, ktoré používajú HST, sa bude zvyšovať s vekom (pozri časť 4.8).

Ďalšie stavy

Estrogény môžu spôsobiť zadržiavanie tekutín, preto je potrebné pacientky s poruchou funkcie srdca alebo obličiek starostlivo sledovať.

Ženy so známou hypertriglyceridémiou majú byť počas substitučnej alebo hormonálnej liečby estrogénmi starostlivo sledované, pretože v prípade tohto stavu boli pri liečbe estrogénmi hlásené zriedkavé prípady výrazného zvýšenia triglyceridov v plazme, čo viedlo k pankreatitíde.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky dedičného alebo získaného angioedému.

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroidné hormóny (TBG), čo má za následok zvýšenie celkového objemu tyroidných hormónov v krvi (merané pomocou jódu viazaného na proteíny (PBI)), hladín T4 (stĺpcom alebo rádioimunoanalýzou) alebo hladín T3 (rádioimunoanalýzou). Väzobný pomer tyroidálnych hormónov T3 je znížený, čo odráža zvýšenú hladinu TBG. Koncentrácie voľného T4 a voľného T3 sú nezmenené. V sére môžu byť zvýšené hladiny aj ďalších väzobných proteínov, napr. globulínu viažuceho kortikoidy (CBG), globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG), čo má za následok zvýšenie hladiny kortikosteroidov a pohlavných steroidných hormónov v krvi. Koncentrácia voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sa nemení. Môžu sa tiež zvýšiť hladiny ďalších proteínov v plazme (substrát angiotenzinogénu/renínu, alfa-1-antitrypsín, ceruloplazmín).

Minimálna systémová absorpcia estradiolu pri lokálnom vaginálnom podaní (pozri časť 5.2) pravdepodobne vedie k menej výraznému vplyvu na väzobné proteíny v plazme, v porovnaní so systémovými hormónmi. HST nezlepšuje kognitívne funkcie. Zo štúdie WHI však vyplýva určitý dôkaz o zvýšenom riziku pravdepodobnej demencie u žien, ktoré začali používať kontinuálnu kombinovanú HST alebo HST so samotným estrogénom po 65. roku života.

Intravaginálny aplikátor môže spôsobiť menšie lokálne poranenia, najmä u žien so závažnou vaginálnou atrofiou.

Dôkazy týkajúce sa rizika spojeného s liečbou predčasnej menopauzy pomocou HST sú obmedzené. Avšak vzhľadom na nízku mieru absolútneho rizika u mladších žien môže byť pomer prínosov a rizík u týchto žien priaznivejší ako u starších žien.

4.5 Liekové a iné interakcie

Z dôvodu vaginálneho podania a minimálnej systémovej absorpcie je nepravdepodobné, že sa pri Vagiruxe vyskytnú akékoľvek klinicky významné liekové interakcie. Mali by sa však zvážiť interakcie s inou lokálne podávanou vaginálnou liečbou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Vagirux nie je počas gravidity indikovaný. Ak počas liečby Vagiruxom dôjde ku gravidite, liečba sa musí okamžite prerušiť. Výsledky doterajších epidemiologických štúdií, týkajúcich sa neúmyselného vystavenia plodu estrogénom, nenaznačujú žiadne teratogénne ani fetotoxické účinky.

Dojčenie

Vagirux nie je počas dojčenia indikovaný.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie sú známe žiadne účinky.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky z klinických štúdií:

V klinických štúdiách bolo vaginálnymi tabletami s obsahom 10 mikrogramov estradiolu liečených viac ako 673 pacientok, z toho viac ako 497 pacientok liečených počas až 52 týždňov. Šesťtýždňová klinická štúdia s Vagiruxom zahŕňajúca spolu 430 pacientok potvrdila profil nežiaducich účinkov, známy z počiatočných klinických štúdií. Nežiaduce účinky spájané s estrogénom, ako sú bolesť prsníkov, periférny edém a postmenopauzálne krvácanie, boli pri používaní vaginálnych tabliet s obsahom 10 mikrogramov estradiolu hlásené vo veľmi nízkom počte, podobne ako pri placebe. Ak sa však vyskytli, boli skôr prítomné iba na začiatku liečby.

Nežiaduce účinky pozorované u pacientok liečených vaginálnymi tabletami s obsahom 10 mikrogramov estradiolu s vyššou frekvenciou ako pri placebe, ktoré pravdepodobne súvisia s liečbou, sú uvedené nižšie.

Trieda orgánových systémov	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100
Infekcie a nákazy		Vulvovaginálna mykotická infekcia
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	
Poruchy ciev		Návaly tepla Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesti brucha	Nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Vaginálna hemorágia, vaginálny výtok alebo vaginálny diskomfort	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie telesnej hmotnosti

Postmarketingové skúsenosti:

Okrem vyššie uvedených nežiaducich účinkov boli spontánne hlásené aj nižšie uvedené nežiaduce reakcie u pacientok liečených vaginálnymi tabletami s obsahom 25 mikrogramov estradiolu a považujú sa za súvisiace s liečbou. Miera hlásenia týchto spontánnych nežiaducich reakcií je veľmi zriedkavá (<1/10 000 patientskych rokov).

- benígne, malígne a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov): rakovina prsníka, rakovina endometria;
- poruchy imunitného systému: generalizované reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaktická reakcia/šok);
- poruchy metabolizmu a výživy: retencia tekutín;
- psychické poruchy: nespavosť;
- poruchy nervového systému: zhoršená migréna;
- cievne poruchy: hlboká žilová trombóza;
- poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu: hnačka;
- poruchy kože a podkožného tkaniva: žihľavka, erytematózna vyrážka, svrbivá vyrážka, pruritus genitálií;
- poruchy reprodukčného systému a prsníkov: hyperplázia endometria, podráždenie vagíny, bolesť vo vagíne, vaginizmus, vaginálne ulcerácie;
- celkové poruchy a reakcie v mieste podania: liek je neúčinný;
- vyšetrenia: zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšenie hladiny estrogénu v krvi.

Ďalšie nežiaduce reakcie boli hlásené v súvislosti so systémovou liečbou estrogénom/progestagénom. Pretože odhady rizika boli vypracované na základe údajov systémovej expozície, nie je známe, ako sa vzťahujú na lokálnu liečbu:

- choroba žľaz;
- poruchy kože a podkožného tkaniva: chloazma, multiformný erytém, erytema nodosum, vaskulárna purpura;
- pravdepodobná demencia nad 65 rokov (pozri časť 4.4).

Účinky systémovej HST typické pre túto triedu liečiv

Nasledujúce riziká boli spojené so systémovou HST a v menšej miere aj pri liekoch s obsahom estrogénu na vaginálnu aplikáciu, ktorých systémovej expozícia estrogénu zostáva v rámci normálneho postmenopauzálného rozmedzia.

Rakovina vaječníkov

Používanie systémovej HST sa spája s mierne zvýšeným rizikom diagnostiky rakoviny vaječníkov (pozri časť 4.4).

Podľa metaanalýzy 52 epidemiologických štúdií existuje u žien, ktoré v súčasnosti používajú systémovú HST, zvýšené riziko rakoviny vaječníkov, v porovnaní so ženami, ktoré nikdy HST nepoužívali (RR 1,43; 95 % CI 1,31-1,56). U žien vo veku 50-54 rokov, ktoré používali HST 5 rokov, pripadá približne 1 prípad navyše na 2 000 pacientok. U žien vo veku 50-54 rokov, ktoré nepoužívajú HST, bude v priebehu 5 rokov diagnostikovaná rakovina vaječníkov približne u 2 z 2 000 žien.

Riziko venózneho tromboembolizmu

Systémová HST sa spája s 1,3 až 3-násobným zvýšením relatívneho rizika vzniku venózneho tromboembolizmu (VTE), t.j. hlbkej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. Výskyt týchto prípadov je pravdepodobnejší v prvom roku používania HST (pozri časť 4.4). Výsledky štúdií WHI sú uvedené nižšie:

WHI štúdie – dodatočné riziko VTE po 5-ročnom používaní

Vekové rozmedzie (roky)	Výskyt za 5 rokov na 1 000 žien vo vetve používajúcej placebo	Pomer rizika a 95 % CI	Prípady navyše za 5 rokov na 1 000 žien, ktoré používajú HST
Samostatný estrogén podávaný perorálne*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

* Štúdiá u žien po hysterektómii.

Riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody

Systémová HST sa spája až s 1,5-násobným zvýšením relatívneho rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody sa používaním HST nezvyšuje. Relatívne riziko nezávisí od veku alebo od dĺžky používania, ale nakoľko je východiskové riziko cievnej mozgovej príhody silne závislé od veku, celkové riziko cievnej mozgovej príhody u žien, ktoré používajú HST, sa bude zvyšovať s vekom (pozri časť 4.4).

WHI kombinované štúdie – dodatočné riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody* po 5-ročnom používaní

Vekové rozmedzie (roky)	Výskyt za 5 rokov na 1 000 žien vo vetve používajúcej placebo	Pomer rizika a 95 % CI	Prípady navyše za 5 rokov na 1 000 žien, ktoré používajú HST
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Nerozlišovalo sa medzi ischemickou a hemoragickou cievnu mozgovou príhodou

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Vagirux je určený na intravaginálne použitie a dávka estradiolu je veľmi nízka. Predávkovanie je preto nepravdepodobné, ale ak k nemu dôjde, liečba je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Prirodzené a semisyntetické estrogény, samotné, ATC kód: G03CA03

Účinná látka, syntetický 17 β -estradiol, je chemicky a biologicky identická s endogénnym ľudským estradiolom.

Endogénny 17 β -estradiol indukuje a udržuje primárne a sekundárne ženské pohlavné znaky. Biologický účinok 17 β -estradiolu prebieha na množstve špecifických estrogénových receptorov. Komplex steroidných receptorov sa viaže na bunkovú DNA a indukuje syntézu špecifických proteínov.

Zrenie vaginálneho epitelu závisí od estrogénov. Estrogény zvyšujú počet superficiálnych a intermediálnych buniek a znižujú počet bazálnych buniek vo vaginálnom stere.

Estrogény udržiavajú vaginálne pH okolo normálneho rozsahu (4,5), čo podporuje normálnu bakteriálnu flóru.

Liečba príznakov vaginálnej estrogénovej deficiencie: vaginálne aplikovaný estrogén zmiernuje príznaky vaginálnej atrofie, spôsobené nedostatkom estrogénu u postmenopauzálnych žien.

Vykonala sa 12-mesačná, dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná, multicentrická štúdia s paralelnými skupinami, ktorá mala vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť vaginálnych tabliet s obsahom 10 mikrogramov estradiolu pri liečbe symptómov postmenopauzálnych žien.

Po 12 týždňoch liečby vaginálnymi tabletami s obsahom 10 mikrogramov estradiolu sa v porovnaní s placebom preukázala zmena oproti východiskovej hodnote, ktorá predstavovala významné zlepšenie v troch primárnych cieľových ukazovateľoch: vaginálny maturačný index a hodnota, normalizácia vaginálneho pH a zmiernenie stredne závažných/závažných urogenitálnych symptómov, ktoré subjekty považovali za najviac obťažujúce.

Endometriálna bezpečnosť vaginálnych tabliet s obsahom 10 mikrogramov estradiolu bola hodnotená vo vyššie uvedenej štúdii a ďalej v otvorenej multicentrickej štúdii. Celkovo 386 žien podstúpilo endometriálnu biopsiu na začiatku a na konci 52-týždňovej liečby. Miera výskytu hyperplázie a/alebo karcinómu bola 0,52 % (95 % CI 0,06 %, 1,86 %), z čoho nevyplýva zvýšené riziko.

Šesťtýždňová placebom kontrolovaná štúdia s vaginálnymi tabletami s obsahom 10 mikrogramov estradiolu potvrdila významné zlepšenie hodnoty vaginálnej maturácie a normalizáciu hodnoty pH.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Estrogény sa dobre absorbujú cez kožu, sliznice a gastrointestinálny trakt. Po vaginálnom podaní sa estradiol absorbuje a obchádza proces "first-pass" metabolizmu.

Uskutočnila sa 12-týždňová, randomizovaná, otvorená, viacdávková štúdia s paralelnými skupinami v jednom centre, ktorá skúmala rozsah systémovej absorpcie estradiolu z vaginálnych tabliet s obsahom 10 mikrogramov estradiolu. Subjekty boli randomizované v pomere 1:1 a bola im podávaná buď vaginálna tableta s obsahom 10 alebo 25 mikrogramov estradiolu. Boli stanovené hladiny estradiolu (E2), estrónu (E1) a estrón-sulfátu (E1S) v plazme. $AUC_{(0-24)}$ hladiny E2 v plazme sa po podaní vaginálnej tablety s obsahom 10 a 25 mikrogramov estradiolu zvýšil takmer proporcionálne. $AUC_{(0-24)}$ indikoval štatisticky významne vyššie systémove hladiny E2 v prípade vaginálnej tablety s obsahom 10 mikrogramov estradiolu v porovnaní s východiskovou hodnotou v 1., 14. a 83. deň liečby (tabuľka 1). Priemerné koncentrácie E2 v plazme ($C_{ave(0-24)}$) však celkovo vo všetkých hodnotených dňoch zostali u všetkých subjektov v rámci normálneho postmenopauzálného rozmedzia. Údaje z 82. a 83. dňa v porovnaní s východiskovou hodnotou naznačujú, že počas udržiavacej liečby 2x týždenne nedochádza ku kumulatívne efektu.

Tabuľka 1 Hodnoty PK parametrov koncentrácie estradiolu (E2) v plazme pri vaginálnej tablete s obsahom 10 mikrogramov estradiolu

	$AUC_{(0-24)}$ pg·h/ml (geometrický priemer)	$C_{ave(0-24)}$ pg/ml (geometrický priemer)
Deň -1	75,65	3,15
Deň 1	225,35	9,39
Deň 14	157,47	6,56
Deň 82	44,95	1,87
Deň 83	111,41	4,64

Hladiny estrónu a estrón-sulfátu pozorované po 12 týždňoch podávania vaginálnej tablety s obsahom 10 mikrogramov estradiolu neprekročili východiskové hladiny, t.j. nepozorovala sa žiadna kumulácia estrónu alebo estrón-sulfátu.

Tieto výsledky potvrdila ďalšia 14-dňová farmakokinetická štúdia s Vagiruxom.

Distribúcia

Distribúcia exogénnych estrogénov je podobná distribúcii endogénnych estrogénov. Estrogény sú z veľkej väčšiny distribuované v tele a zvyčajne sa nachádzajú vo vyšších koncentráciách v cieľových pohlavných orgánoch. Estrogény sú v krvnom obehú prevažne viazané na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG, sex hormon binding globulin) a albumín.

Biotransformácia

Exogénne estrogény sa metabolizujú rovnakým spôsobom ako endogénne estrogény. Metabolická transformácia prebieha najmä v pečeni. Estradiol sa reverzibilne premieňa na estrón a oba sa môžu premieňať na estriol, ktorý je hlavným močovým metabolitom. U postmenopauzálnych žien existuje významná časť cirkulujúcich estrogénov vo forme sulfátových konjugátov, najmä estrón-sulfát, ktorý slúži v krvnom obehú ako rezervoár na tvorbu aktívnejších estrogénov.

Eliminácia

Estradiol, estrón a estriol sa vylučujú močom spolu s glukuronidmi a sulfátovými konjugátmi.

Špeciálne skupiny pacientov

Rozsah systémovej absorpcie estradiolu počas liečby vaginálnymi tabletami s obsahom 10 mikrogramov estradiolu sa hodnotil iba u postmenopauzálnych žien vo veku 60 až 70 rokov (priemerný vek 65,4 rokov).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

17 β -estradiol je dobre známa látka. Predklinické štúdie neposkytli žiadne dodatočné relevantné údaje pre klinickú bezpečnosť nad rámec tých, ktoré sú už zahrnuté v iných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Hypromelóza
Laktóza, monohydrát
Kukuričný škrob
Stearát horečnatý

Filmový obal:

hypromelóza
makrogol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blistre uchovávajúte vo vonakjšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vagirux 10 mikrogramov vaginálne tablety sú balené v PVC/PVDC/hliníkových blistrových obaloch. Blistre sú balené do lepenkových škatuliek spolu s aplikátormi, ktoré sú osobitne zatavené vo fólii.

Veľkosti balenia:

18 alebo 24 vaginálnych tabliet s jedným aplikátorom v každej škatuľke.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Predpokladá sa, že 17 β -estradiol predstavuje riziko pre vodné prostredie, najmä pre populácie rýb. Pokyny na čistenie a likvidáciu aplikátora nájdete v časti 4.2.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť

Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

56/0184/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022