

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vagirux 10 mikrogramů vaginální tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna vaginální tableta obsahuje estradiolum hemihydricum odpovídající estradiolum 10 mikrogramů. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Vaginální tableta.

Bílé kulaté potahované tablety, na jedné straně vyraženo "E". Průměr tablety je přibližně 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba atrofické vaginitidy vzniklé nedostatkem estrogenů u žen po menopauze (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Vagirux je určen pro ženy s dělohou i bez dělohy.

Dávkování

Před začátkem léčby přípravkem Vagirux musí být vyléčeny všechny vaginální infekce.

Léčbu lze zahájit v kterýkoliv vhodný den.

Počáteční dávka

Jedna vaginální tableta denně po dobu dvou týdnů.

Udržovací dávka

Jedna vaginální tableta dvakrát týdně.

Pro zahájení léčby postmenopauzálních symptomů a během ní má být použita nejnižší možná účinná dávka po co možná nejkratší dobu (viz také bod 4.4).

U přípravků pro vaginální aplikaci obsahujících estrogen, jejichž systémová expozice estrogenu zůstává v normálním postmenopauzálním rozmezí, jako u přípravku Vagirux, se nedoporučuje přidávat progestagen. (viz bod 4.4 „Hyperplazie a rakovina endometria“.)

Pokud pacientka zapomene použít dávku, má ji použít, jakmile si vzpomene. Dávka se nemá zdvojnásobit.

Způsob podání

Přípravek Vagirux se podává intravaginálně jako lokální estrogenová terapie za použití aplikátoru.

Jak se přípravek Vagirux podává:

1. Aplikátor se vyjme z fólie.
2. Aplikátor se má držet za tělo a současně se má zatáhnout píst aplikátoru, až kam to jde. Jedna vaginální tableta se umístí do držáku (široký konec) aplikátoru.
3. Aplikátor se zasune opatrně do pochvy tak daleko, až je cítit určitý odpor (8-10 cm).
4. Pro uvolnění vaginální tablety se stlačuje píst, dokud se nezastaví.
Tableta se okamžitě přilepí na stěnu pochvy. Pokud pacientka vstane nebo chodí, tableta nevypadne.
5. Po každém použití aplikátoru, než se použije znovu, se má aplikátor vyčistit. Tělo aplikátoru i píst je třeba umýt jemným mýdlem a důkladně opláchnout teplou vodou z vodovodu. Tělo aplikátoru i píst je třeba nechat na čistém povrchu vyschnout (např. na papírovém ručníku).
6. Aplikátor se používá, dokud nebude balení prázdné (18 nebo 24krát). Poté je třeba ho vyhodit do domácího odpadu.

4.3 Kontraindikace

- Známá, v anamnéze uváděná nebo suspektní rakovina prsu;
- Známé, v anamnéze uváděné nebo suspektní estrogeně podmíněná maligní tumory (např. rakovina endometria);
- Nediagnostikované vaginální krvácení;
- Neléčená hyperplazie endometria;
- Dřívější nebo aktivní venózní tromboembolismus (trombóza hlubokých žil nebo plicní embolie);
- Známé trombofilní poruchy (např. nedostatek proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu (viz bod 4.4));
- Aktivní nebo nedávno prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu);
- Akutní onemocnění jater nebo v anamnéze uváděné onemocnění jater, pokud se testy jaterních funkcí nevrátily k normálu;
- Známá hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Porfyrie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba postmenopauzálních symptomů hormonální substituční terapií má být zahájena pouze, pokud tyto symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. V každém případě má být minimálně jednou ročně provedeno pečlivé posouzení rizik a přínosů a podávání přípravků HST má pokračovat, jen pokud přínos převažuje nad riziky.

Lékařské vyšetření/kontrolní vyšetření

Před zahájením nebo obnovením hormonální terapie je třeba zjistit kompletní osobní a rodinnou anamnézu. Fyzikální vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) bude vycházet ze zjištěných údajů, kontraindikací použití tohoto přípravku a upozornění. Doporučují se pravidelné prohlídky během

léčby, jejichž četnost a charakter je pro jednotlivé pacientky individuální. Ženy je nutno seznámit s tím, jaké změny prsů musí oznámit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz „Rakovina prsu“ níže). Vyšetření, včetně příslušných zobrazovacích vyšetření jako například mamografie, májí být prováděna v souladu se současnou běžnou screeningovou praxí, a to na základě individuálních klinických potřeb pacientky.

Farmakokinetický profil přípravku Vagirux ukazuje, že během léčby dochází k velmi nízké systémové absorpci estradiolu (viz bod 5.2). Avšak vzhledem k tomu, že se jedná o přípravek HST, je nutno vzít v úvahu níže uvedená fakta, zvláště při dlouhodobém či opakovaném používání přípravku.

Stavy vyžadující dohled

Je-li pacientka postižena dále uvedenými stavy nebo jestliže se u ní takové stavy vyskytly již dříve a/nebo se zhoršily během těhotenství nebo při předchozí hormonální léčbě, musí být pod přísným dohledem. Je nutné vzít v úvahu, že tyto stavy se mohou během léčby estrogeny projevit znovu nebo se mohou zhoršit. Jedná se především o následující stavy:

- leiomyomy (děložní myomy) nebo endometrióza;
- rizikové faktory pro tromboembolické poruchy (viz níže);
- rizikové faktory vzniku estrogen dependentních tumorů např. dědičnost rakoviny prsu 1. stupně;
- hypertenze;
- jaterní poruchy (např. adenom jater);
- diabetes mellitus s poškozením cév/bez poškození cév;
- cholelitiáza;
- migréna nebo (těžké) bolesti hlavy;
- systémový lupus erythematoses;
- v anamnéze uváděná hyperplazie endometria (viz níže);
- epilepsie;
- astma;
- otoskleróza.

Farmakokinetický profil přípravku Vagirux ukazuje, že během léčby dochází k velmi nízké absorpci estradiolu (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu je možnost, že se výše uvedené stavy znovu objeví nebo zhorší, méně pravděpodobná než u systémové estrogenové léčby.

Důvody okamžitého ukončení léčby

Léčbu je třeba ukončit, jsou-li zjištěny kontraindikace a v případě dále uvedených stavů:

- žloutenka nebo zhoršení funkce jater;
- výrazné zvýšení krevního tlaku;
- nový výskyt bolestí hlavy typu migrény;
- těhotenství.

Hyperplazie a rakovina endometria

Ženy s intaktní dělohou, které byly již dříve léčeny neoponovanými estrogeny, musí být pečlivě vyšetřeny, aby se před začátkem léčby přípravkem Vagirux vyloučila hyperstimulace/malignita endometria.

U žen s intaktní dělohou se riziko hyperplazie endometria a rakoviny endometria po systémové léčbě samotnými estrogeny zvyšuje, pokud léčba trvala delší dobu. U přípravků pro vaginální aplikaci obsahujících estrogen, jejichž systémová expozice estrogenu zůstává v normálním postmenopauzálním rozmezí, jako u přípravku Vagirux, se nedoporučuje přidávat progestagen.

U některých pacientek může během léčby přípravkem Vagirux 10 mikrogramů vaginální tablety docházet k malému systémovému vstřebávání, zvláště během prvních dvou týdnů léčby, kdy je přípravek podáván jednou denně. Průměrná koncentrace estradiolu v plasmě ($C_{ave(0-24)}$) však zůstávala po všechny sledované dny u všech subjektů v normálním postmenopauzálním rozmezí (viz bod 5.2).

Bezpečnost ohledně endometria při dlouhodobé léčbě (déle než 1 rok) nebo při opakovaném používání lokálně vaginálně podávaného estrogenu je nejistá. Proto, pokud je léčba opakovaná, má být minimálně jednou ročně znovu přehodnocena se zvláštním zřetelem na jakýkoliv symptom hyperplazie nebo rakoviny endometria.

Zpravidla platí, že substituční terapie estrogeny se nemá předepisovat na dobu překračující jeden rok, aniž by lékař provedl další zdravotní prohlídku pacientky, včetně vyšetření gynekologického. Pokud se kdykoliv během léčby objeví krvácení nebo špinění, musí být zjištěn důvod. Vyšetření může zahrnovat endometriální biopsii k vyloučení rakoviny endometria. Pacientky mají být upozorněny, aby kontaktovaly lékaře, pokud se během léčby přípravkem Vagirux objeví krvácení nebo špinění.

Stimulace neoponovanými estrogeny může vést k premaligní či maligní transformaci reziduálních ložisek endometriózy. U žen, které proděly hysterektomií z důvodu endometriózy, zvláště v případech, kdy byla známa rezidua endometriózy, je proto doporučována opatrnost.

Následující rizika byla spojena se systémovou HST a v menším rozsahu platí u přípravků pro vaginální aplikaci obsahujících estrogen, jejichž systémová expozice estrogenu zůstává v normálním postmenopauzálním rozmezí. V případě dlouhodobého či opakovaného podávání tohoto přípravku však musí být zvažena.

Rakovina prsu

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy ukazují na to, že u žen bez karcinomu prsu v anamnéze, které užívají nízkou dávku vaginálně podávaných estrogenů, nedochází ke zvýšení rizika karcinomu prsu. Není známo, zda nízká dávka vaginálně podávaných estrogenů podněcuje opětovný výskyt karcinomu prsu.

Rakovina vaječnicků

Rakovina vaječnicků je mnohem vzácnější než rakovina prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko rakoviny vaječnicků u žen, které užívají systémovou HST obsahující samotný estrogen. Toto riziko se projevuje během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Venózní tromboembolismus

Systémová hormonální substituční terapie je spojena s 1,3 až 3násobným rizikem vzniku venózního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Pravděpodobnost výskytu takových případů je vyšší v prvním roce podávání HST než později (viz bod 4.8).

Pacientky, u nichž jsou známy trombofilní stavy, jsou vystaveny zvýšenému riziku VTE a hormonální substituční terapie může uvedené riziko zvyšovat. U těchto pacientek je proto HST kontraindikována (viz bod 4.3).

Obecně uznávanými rizikovými faktory VTE jsou užívání estrogenů, vyšší věk, velký chirurgický výkon, dlouhodobá imobilizace, obezita (index tělesné hmotnosti $>30 \text{ kg/m}^2$), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematoses (SLE) a rakovina. O možné úloze křečových žil při venózním tromboembolickém onemocnění nepanuje jednotný názor.

Stejně jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit profylaktická opatření zabraňující vzniku pooperačního VTE. Jestliže po plánovaném chirurgickém výkonu následuje dlouhodobá imobilizace, je doporučeno dočasné vysazení hormonální substituční terapie, a to 4 až 6 týdnů před operací. Léčbu HST není vhodné znovu nasadit, dokud není pacientka zcela pohyblivá.

Ženám, které v anamnéze VTE nemají, avšak trombóza se vyskytla v mladším věku u jejich příbuzných prvního stupně, je možno nabídnout screening po pečlivém zvážení jeho omezení, protože jím mohou být identifikovány pouze některé trombofilní defekty.

Je-li identifikován trombofilní defekt, kdy je vyloučena trombóza u členů rodiny, nebo pokud je tento defekt závažný (např. nedostatek antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C či se jedná o kombinaci defektů), je HST kontraindikována.

Ženy, jimž je již podávána chronická antikoagulační léčba, vyžadují pečlivé zvážení poměru přínosu a rizika při používání HST.

Pokud se VTE rozvine po zahájení léčby, je třeba léčbu ukončit. Pacientky je nutné informovat, aby se okamžitě obrátily na svého lékaře v případě, že si povšimnou možného příznaku tromboembolie (např. bolestivý otok dolní končetiny, náhlá bolest na hrudi, dušnost).

Ischemická choroba srdeční (coronary artery disease, CAD)

Randomizované kontrolované studie neprokázaly zvýšené riziko ischemické choroby srdeční u žen po hysterektomii užívajících systémovou léčbu samotnými estrogeny.

Ischemická cévní mozková příhoda

Systémová léčba samotnými estrogeny je spojena s až 1,5násobným zvýšením rizika ischemické cévní mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem či s dobou, která uplynula od menopauzy. Avšak vzhledem k tomu, že výchozí riziko cévní mozkové příhody je silně závislé na věku, bude se celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HST zvyšovat s věkem (viz bod 4.8).

Další stavy

Užívání estrogenů může způsobit retenci tekutin, a proto pacientky se srdeční nebo ledvinovou dysfunkcí musí být pečlivě sledovány.

Ženy, u nichž byla již dříve zjištěna hypertriacylglycerolemie, mají být během substituční léčby estrogeny nebo hormonální substituční terapie pečlivě sledovány, protože byly v případě tohoto stavu při léčbě estrogeny hlášeny vzácné případy velkého zvýšení triacylglycerolů v plasmě vedoucí k pankreatitidě.

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Estrogeny zvyšují hladinu globulinu vázajícího hormony štítné žlázy (TBG), což má za následek zvýšení celkového objemu tyroidních hormonů v krevním oběhu, který je měřen jódem vázaným na bílkoviny v séru (PBI), hladinami T4 (stanovenými chromatograficky nebo radioimunoesejí) nebo hladinami T3 (stanovenými radioimunoesejí). Vazebný poměr tyroidních hormonů T3 je snížený, což odráží zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a volného T3 jsou nezměněné. V séru může být zvýšený obsah i jiných vazebných bílkovin, tj. globulinu, který váže kortikoidy (CBG) a globulinu, který váže pohlavní hormony (SHBG), což má za následek zvýšení hladiny kortikosteroidů a pohlavních steroidních hormonů v krevním oběhu. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních

hormonů zůstává nezměněna. Je možné rovněž zvýšení hladiny dalších proteinů v plasmě (angiotenzinogen/renin substrát, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

Minimální systémová absorpce estradiolu při lokálním vaginálním podání (viz bod 5.2) pravděpodobně vede k méně výraznému vlivu na vazebné bílkoviny v plasmě, než je tomu u systémově podávaných hormonů.

HST nezlepšuje kognitivní funkce. Ze studie WHI však existuje určitý důkaz o zvyšujícím se riziku předpokládané demence u žen, které začaly s léčbou kontinuálními kombinovanými přípravky nebo léčbou samotným estrogenem po 65. roku života.

Vaginální aplikátor může způsobit drobné lokální poranění, zvláště u žen s těžkou vaginální atrofií.

Důkazy týkající se rizika spojeného s léčbou předčasné menopauzy pomocí hormonální substituční terapie jsou omezené. Avšak vzhledem k nízké míře absolutního rizika u mladších žen může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S ohledem na vaginální podání a minimální systémovou absorpci není pravděpodobné, že u přípravku Vagirux dojde k jakýmkoliv klinicky významným lékovým interakcím. Je však třeba zvážit interakce s další lokálně podávanou vaginální léčbou.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Vagirux není během těhotenství indikován. Dojde-li během používání přípravku Vagirux k otěhotnění, musí být léčba okamžitě ukončena. Dosavadní výsledky většiny epidemiologických studií, které souvisejí s neúmyslnou expozicí plodů estrogeny, nenaznačují teratogenní ani fetotoxický účinek.

Kojení

Přípravek Vagirux není v období kojení indikován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou známy.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky z klinických studií:

V klinických studiích bylo vaginálními tabletami s 10 mikrogramy estradiolu léčeno více než 673 pacientek, a to včetně více než 497 pacientek léčených po dobu až 52 týdnů.

Profil nežádoucích účinků známý z iniciálních klinických studií potvrdila 6týdenní klinická studie s přípravkem Vagirux, která zahrnovala celkem 430 pacientek.

Nežádoucí účinky spojené s estrogenem, jako jsou bolestivost prsů, periferní edém a postmenopauzální krvácení, byly při používání vaginálních tablet s 10 mikrogramy estradiolu hlášeny ve velmi nízkém počtu, srovnatelném s placebem. Pokud se však vyskytly, byly přítomny spíše na začátku léčby.

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány u pacientek léčených vaginálními tabletami s 10 mikrogramy estradiolu s vyšší frekvencí než u placebo a které jsou pravděpodobně spojeny s léčbou, jsou uvedeny níže.

Třídy orgánových systémů	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1 000 až <1/100
Infekce a infestace		vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	
Cévní poruchy		návaly horka, hypertenze
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha	nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka
Poruchy reprodukčního systému a prsu	vaginální hemoragie, vaginální výtok nebo vaginální diskomfort	
Vyšetření		zvýšení tělesné hmotnosti

Postmarketingové zkušenosti:

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků byly spontánně hlášeny dále uvedené nežádoucí účinky, které byly hlášeny pacientkami užívajícími vaginální tablety s 10 mikrogramy estradiolu a které jsou obecně považovány za účinky pravděpodobně související s léčbou. Frekvence spontánních hlášení jsou uváděny jako velmi vzácné (<1/10 000 pacientek/rok).

- Novotvary benigní a maligní (včetně cyst a polypů): rakovina prsu, rakovina endometria;
- Poruchy imunitního systému: generalizované hypersenzitivní reakce (například anafylaktická reakce/šok);
- Poruchy metabolismu a výživy: retence tekutin;
- Psychiatrické poruchy: nespavost;
- Poruchy nervového systému: zhoršení migrény;
- Cévní poruchy: hluboká žilní trombóza;
- Gastrointestinální poruchy: průjem;
- Poruchy kůže a podkožní tkáně: kopřivka, erytematózní vyrážka, svědivá vyrážka, genitální pruritus;
- Poruchy reprodukčního systému a prsu: hyperplazie endometria, podráždění pochvy, bolest v pochvě, vaginismus, vaginální ulcerace;
- Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: neúčinnost léku;
- Vyšetření: zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení hladiny estrogenu v krvi.

Další nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojení se systémovou léčbou estrogenu/progestagenu. Protože údaje o předpokládaném riziku čerpaly z dat systémové léčby, není známo, jak se vztahují na lokální léčbu:

- Onemocnění žlučníku;
- Poruchy kůže a podkožní tkáně: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulární purpura;
- Pravděpodobná demence nad 65 let (viz bod 4.4)

Účinky terapeutické skupiny spojené se systémovou HST

Následující rizika byla spojena se systémovou HST a v menším rozsahu platí u přípravků pro vaginální aplikaci obsahujících estrogen, jejichž systémová expozice estrogeneru zůstává v normálním postmenopauzálním rozmezí.

Rakovina vaječnicků

Užívání systémové HST bylo spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy rakoviny vaječnicků (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají systémovou HST, zvýšené riziko rakoviny vaječnicků oproti ženám, které HST nikdy neužívaly (RR 1,43; 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HST po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HST neužívaly, bude během 5letého období diagnostikována rakovina vaječnicků přibližně u 2 žen z 2 000.

Riziko venózního tromboembolismu

Systémová HST je spojena s 1,3 až 3násobným zvýšením relativního rizika vzniku venózního tromboembolického onemocnění, tj. trombóza hlubokých žil nebo plicní embolie. Vznik těchto případů je více pravděpodobný během prvního roku užívání HST (viz bod 4.4). Výsledky studie WHI jsou prezentovány níže:

WHI Studie – dodatečné riziko venózního tromboembolického onemocnění po pěti letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větví užívající placebo	Poměr rizika a 95% CI	Případy navíc na 1 000 žen užívajících HST
Samotný estrogen podávaný perorálně*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

* Studie u žen, jimž byla odňata děloha

Riziko ischemické cévní mozkové příhody

Systémová léčba HST je spojena s až 1,5násobným zvýšením relativního rizika ischemické cévní mozkové příhody. Riziko hemoragické cévní mozkové příhody se užíváním HST nezvyšuje.

Relativní riziko není závislé na věku nebo době trvání léčby, ale výchozí riziko je silně závislé na věku. Celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HST se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.4).

WHI studie kombinované – dodatečné riziko ischemické cévní mozkové příhody* po 5 letech užívání

Věkové rozmezí (roky)	Výskyt za dobu 5 let na 1 000 žen ve větví užívající placebo	Poměr rizika a 95%CI	Případy navíc na 1 000 žen užívajících HST po dobu 5 let
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Nebylo rozlišováno mezi ischemickou a hemoragickou cévní mozkovou příhodou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Přípravek Vagirux je určen k vaginálnímu podání a dávka estradiolu je velmi nízká. Předávkování je tudíž nepravděpodobné. Pokud však k němu dojde, léčba je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přirozené a semisyntetické estrogeny, samotné.

ATC kód: G03CA03

Léčivá látka, syntetický 17 β -estradiol, je chemicky a biologicky totožný s endogenním lidským estradiolem.

Endogenní 17 β -estradiol vyvolává a udržuje primární a sekundární ženské pohlavní znaky. Biologický účinek 17 β -estradiolu probíhá na řadě specifických estrogenových receptorů. Komplex steroidních receptorů je vázán na buněčnou DNA a indukuje syntézu specifických proteinů.

Zrání poševního epitelu je závislé na estrogeneru. Estrogen zvyšuje počet superficiálních a intermediálních buněk a snižuje počet bazálních buněk v poševním stěru.

Estrogen udržuje poševní pH v normálním rozmezí (4,5), což podporuje normální bakteriální flóru.

Léčba příznaků vaginální estrogenové deficience: vaginálně podávaný estrogen zmírňuje symptomy vaginální atrofie způsobené nedostatkem estrogeneru u žen po menopauze.

Byla provedena dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná, multicentrická studie, s paralelními skupinami, trvající 12 měsíců, která měla vyhodnotit účinnost a bezpečnost vaginálních tablet s 10 mikrogramy estradiolu při léčbě symptomů postmenopauzální vaginální atrofie.

Po 12 týdnech léčby vaginálními tabletami s 10 mikrogramy estradiolu byla ve srovnání s placebem prokázána změna oproti výchozímu stavu představující významné zlepšení ve třech primárních konečných ukazatelích: vaginální maturační index a hodnota, normalizace poševního pH a úleva od středních/těžkých urogenitálních symptomů, které hodnocené subjekty udávaly jako nejvíce obtěžující.

Endometriální bezpečnost vaginálních tablet s 10 mikrogramy estradiolu byla hodnocena ve výše uvedené studii a dále v otevřené multicentrické studii. Celkem u 386 žen byla provedena endometriální biopsie na začátku a na konci 52týdenní léčby. Poměr výskytu hyperplazie a/nebo zhoubného nádoru byl 0,52 % (95% CI 0,06%, 1,86%) ukazuje nezvyšující se riziko.

Signifikantní zlepšení vaginálního maturačního indexu a normalizaci poševního pH potvrdila 6týdenní placebem kontrolovaná studie s vaginálními tabletami s 10 mikrogramy estradiolu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Estrogeny se dobře vstřebávají kůží, sliznicemi a gastrointestinálním traktem. Po vaginálním podání se estradiol absorbuje a obchází proces „first-pass“ metabolismu.

V jednom centru byla provedena 12týdenní randomizovaná, otevřená, více dávková studie s paralelními skupinami, která zkoumala rozsah systémové absorpce estradiolu z vaginálních tablet s 10 mikrogramy estradiolu. Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1 a dostávaly buď vaginální tablety s 10 mikrogramy estradiolu, nebo s 25 mikrogramy estradiolu. Byly určovány hladiny estradiolu (E2), estronu (E1) a estron-sulfátu (E1S) v plasmě. AUC₍₀₋₂₄₎ hladiny E2 v plasmě se po podání vaginálních tablet s 10 mikrogramy a s 25 mikrogramy estradiolu se zvyšovaly téměř proporcionálně. AUC₍₀₋₂₄₎ indikovala statisticky významně vyšší systémové hladiny estradiolu v případě vaginálních tablet s 10 mikrogramy ve srovnání se základní hladinou v 1., 14. a 83. dnu léčby (tabulka 1). Průměrné koncentrace E2 v plasmě C_{ave(0-24)} však celkově ve všech vyhodnocovaných dnech zůstaly u všech subjektů v normálním postmenopauzálním rozmezí. Údaje z 82. a 83. dne ve srovnání s výchozím stavem naznačují, že během dlouhodobé udržovací léčby 2x týdně nedochází ke kumulativnímu efektu.

Tabulka 1 Hodnoty farmakokinetických parametrů koncentrace estradiolu (E2) v plasmě: vaginální tablety s 10 mikrogramy estradiolu

	AUC ₍₀₋₂₄₎ pg.h/ml (geometrický průměr)	C _{ave(0-24)} pg/ml (geometrický průměr)
Den -1	75,65	3,15
Den 1	225,35	9,39
Den 14	157,47	6,56
Den 82	44,95	1,87
Den 83	111,41	4,64

Hladiny estronu a estron-sulfátu pozorované po 12. týdnu podávání vaginálních tablet s 10 mikrogramy estradiolu nepřekračovaly hladiny výchozího stavu, tj. nebyla pozorována žádná kumulace estronu nebo estron-sulfátu.

Tyto výsledky potvrdila další 14denní farmakokinetická studie s přípravkem Vagirux.

Distribuce

Distribuce exogenních estrogenů je podobná jako endogenních estrogenů. Estrogeny jsou z velké většiny distribuovány v těle a obecně jsou nacházeny jejich vyšší koncentrace v cílových pohlavních orgánech. Estrogeny jsou v krevním oběhu převážně vázány na globulin vázající pohlavní hormony (SHBG) a na albumin.

Biotransformace

Exogenní estrogeny jsou metabolizovány stejným způsobem jako endogenní estrogeny. K metabolické transformaci dochází především v játrech. Estradiol se reverzibilně přeměňuje na estron a oba mohou být přeměněny na estriol, který je převážně močovým metabolitem. U postmenopauzálních žen existuje značná část estrogenů v krevním oběhu ve formě sulfátových konjugátů, zvláště ve formě estron-sulfátu, který slouží v oběhu jako rezervoár pro tvorbu aktivnějších estrogenů.

Eliminace

Estradiol, estron a estriol se vylučují močí jako glukuronidové a sulfátové konjugáty.

Zvláštní skupiny pacientek

Rozsah systémové absorpce estradiolu během léčby vaginálními tabletami s 10 mikrogramy estradiolu byl vyhodnocován pouze u postmenopauzálních žen ve věku 60-70 let (průměrný věk 65,4 let).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

17 β -estradiol je dobře známá látka. Neklinické studie neposkytly žádná dodatečná data ve vztahu ke klinické bezpečnosti nad rámec dat již dříve zahrnutých do jiných částí SmPC.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Hypromelosa
Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Hypromelosa
Makrogol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte blistry v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Vagirux 10 mikrogramů vaginální tablety je zabalen v PVC/PVDC/Al blistrech.

Blistry jsou spolu s aplikátorem, který je zataven zvlášť ve folii, zabaleny v krabičce.

Velikosti balení:

18 nebo 24 vaginálních tablet s jedním aplikátorem v každé krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Předpokládá se, že 17 β -estradiol představuje riziko pro vodní prostředí, především pro rybí populaci.

Instrukce ohledně čištění a znehodnocení aplikátoru viz bod 4.2.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

54/192/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22. 9. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 4. 2022