POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vagirux 10 mikrogramov vaginalne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vaginalna tableta vsebuje 10 mikrogramov estradiola v obliki estradiol hemihidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

vaginalna tableta

Bele, okrogle, filmsko obložene tablete z natisnjeno oznako »E« na eni strani. Premer tablete je približno 6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje atrofije nožnice, ki je posledica pomanjkanja estrogena pri ženskah v postmenopavzi (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Vagirux se lahko uporablja pri ženskah z ohranjeno maternico ali brez nje.

Odmerjanje

Nožnične okužbe je treba pozdraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vagirux.

Zdravljenje se lahko začne na kateri koli primeren dan.

Začetni odmerek
Ena vaginalna tableta na dan dva tedna.

Vzdrževalni odmerek
Ena vaginalna tableta dvakrat na teden.

Za uvedbo in nadaljevanje zdravljenja postmenopavzalnih simptomov je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek in ga uporabljati najkrajši možni čas (glejte tudi poglavje 4.4).

Pri zdravilih z estrogenom za vaginalno uporabo, kot je Vagirux, pri katerih sistemska izpostavljenost estrogenu ostaja *v mejah,* običajnih za postmenopavzo, ni priporočljivo dodajati progestagena (glejte podpoglavje 'Hiperplazija endometrija in rak na endometriju' v poglavju 4.4).

Če bolnica pozabi odmerek, ga mora uporabiti takoj, ko se spomni. Dvojnega odmerka se ne sme uporabiti.

Način uporabe

Zdravilo Vagirux se aplicira intravaginalno, kot lokalno estrogensko zdravljenje, z uporabo aplikatorja.

Kako uporabiti zdravilo Vagirux*:*

1. Aplikator je treba odstraniti iz pretisnega omota.
2. Med držanjem cevi je treba bat aplikatorja povleči, dokler se ne ustavi. Eno vaginalno tableto je treba trdno vstaviti v držalo (širok konec) cevi aplikatorja.
3. Aplikator je treba previdno vstaviti v nožnico do točke, kjer začutimo nekaj upora (8-10 cm).
4. Za sprostitev vaginalne tablete je treba bat pritisniti, dokler se ne ustavi. Tableta se bo takoj prilepila na steno nožnice. Tableta ne bo izpadla, če bolnica vstane ali hodi.
5. Po vsaki uporabi je treba aplikator pred naslednjo uporabo očistiti. Cev in bat je treba očistiti z blagim milom in temeljito sprati s toplo vodo iz pipe. Cev in bat se morata posušiti na zraku na čisti površini (npr. papirnati brisači).
6. Aplikator je treba uporabljati, dokler se embalaža ne izprazni (18 ali 24-krat). Nato ga je treba odvreči med gospodinjske odpadke.

4.3 Kontraindikacije

- Rak dojke, v anamnezi ali sum nanj,
- estrogensko odvisni maligni tumorji (npr. rak endometrija), v anamnezi ali sum nanje,
- nepojasnjena krvavitev iz spolovil,
- nezdravljena hiperplazija endometrija,
- predhodna ali obstoječa venska trombembolija (globoka venska tromboza, pljučna embolija),
- znana trombofilna motnja (npr. pomanjkanje proteina C, proteina S ali antitrombina (glejte poglavje 4.4)),
- aktivna ali nedavna arterijska trombembolična bolezen (npr. angina pektoris, miokardni infarkt),
- akutna bolezen jeter ali bolezen jeter v anamnezi, če se testi jetrne funkcije niso normalizirali,
- znana preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1
- porfirija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za zdravljenje postmenopavzalnih simptomov je HNZ (hormonsko nadomestno zdravljenje) dovoljeno uvesti le v primeru simptomov, ki neugodno vplivajo na kakovost življenja. V vseh primerih je treba tveganja in koristi natančno oceniti vsaj enkrat na leto; HNZ se sme nadaljevati le, dokler koristi odtehtajo tveganja.

Zdravniški pregled in spremljanje

Pred začetkom ali ponovno uvedbo hormonskega zdravljenja je treba vzeti popolno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Klinični pregled (vključno z ginekološkim pregledom in pregledom dojk) se mora opirati na dobljene podatke ter na kontraindikacije in opozorila za uporabo. Med zdravljenjem so priporočljivi redni pregledi; njihovo pogostnost in naravo je treba prilagoditi posameznici. Ženskam je treba pojasniti, o kakšnih spremembah v dojkah morajo obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro (glejte spodaj poglavje ‘Rak na dojki’). Preiskave, vključno s primernimi metodami slikanj, npr. mamografijo, je treba opravljati v skladu z veljavnimi smernicami in jih prilagoditi kliničnim potrebam posameznice.
Farmakokinetične značilnosti zdravila Vagirux kažejo, da je sistemska absorpcija estradiola med zdravljenjem zelo nizka (glejte poglavje 5.2); ker pa je to zdravilo za HNZ, je treba upoštevati naslednje, še zlasti v primeru dolgotrajne ali ponavljajoče se uporabe tega zdravila.

Stanja, ki zahtevajo nadzor

Bolnico je treba natančno nadzirati, če je katero od spodaj naštetih stanj prisotno, se je pojavilo v preteklosti oz. se je poslabšalo med nosečnostjo ali predhodnim hormonskim zdravljenjem. Upoštevati je treba, da se lahko med zdravljenjem z estrogeni ponovijo ali poslabšajo naslednje bolezni, zlasti:

- leiomiomi (maternični miomi) ali endometrioza,
- dejavniki tveganja za trombembolične motnje (glejte spodaj),

- dejavniki tveganja za estrogensko odvisne tumorje, npr. dedna dispozicija za raka dojke v prvem kolenu,
- hipertenzija,
- bolezni jeter (npr. adenom jeter),
- diabetes mellitus s prizadetostjo žil ali brez nje,
- holelitiaza,
- migrena ali (hud) glavobol,
- sistemski eritematozni lupus,
- hiperplazija endometrija v anamnezi (glejte spodaj),
- epilepsija,
- astma,
- otoskleroza.

Farmakokinetične značilnosti zdravila Vagirux kažejo, da je sistemska absorpcija estradiola med zdravljenjem zelo nizka (glejte poglavje 5.2). Zato sta ponovitev ali poslabšanje omenjenih bolezni manj verjetna kot med sistemskim zdravljenjem z estrogeni.

Razlogi za takojšnjo opustitev zdravljenja
Zdravljenje je treba prekiniti, če se odkrije kontraindikacija ali se pojavi kaj od naslednjega:
- zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter,
- pomembno zvišanje krvnega tlaka,
- novonastali glavobol migrenskega tipa,
- nosečnost.

Hiperplazija endometrija in rak na endometriju
Ženske z ohranjeno maternico, ki so bile predhodno zdravljene z neoponiranimi estrogeni, je treba posebno skrbno pregledati, da bi pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vagirux odkrili morebitno hiperstimulacijo ali malignom endometrija.

Med dolgotrajno uporabo samih estrogenov se pri ženskah z ohranjeno maternico poveča tveganje za hiperplazijo endometrija in karcinoma na njem. Pri zdravilih z estrogenom za vaginalno uporabo, kot je Vagirux, pri katerih sistemska izpostavljenost estrogenu ostaja v mejah, običajnih za postmenopavzo, ni priporočljivo dodajati progestagena.

Med uporabo estradiol 10 mikrogramov vaginalnih tablet lahko pri nekaterih bolnicah pride do nizke sistemske absorpcije, še posebej v prvih dveh tednih uporabe enkrat na dan. Toda povprečna plazemska koncentracija estradiola (E2) v plazmi ($C_{ave(0-24)}$) je ostala pri vseh preiskovankah ob vseh dneh ocenjevanja znotraj normalnega postmenopavzalnega območja (glejte poglavje 5.2).

Varnost endometrija pri dolgotrajni (več kot enoletni) ali ponavljajoči se lokalni uporabi estrogena v nožnici je negotova. Zato je treba v primeru ponavljajoče se uporabe zdravljenje ponovno oceniti vsaj enkrat na leto. Posebno pozornost je pri tem treba nameniti morebitnim simptomom hiperplazije endometrija ali karcinoma endometrija.

Splošno pravilo je, da se estrogenskega nadomestnega zdravljenja ne predpisuje za več kot eno leto, ne da bi opravili dodaten klinični pregled, vključno z ginekološkim. Če se kadar koli med zdravljenjem pojavi vmesna krvavitev ali krvavkast izcedek, je treba razlog raziskati; to lahko obsega tudi biopsijo endometrija za izključitev endometrijskega malignoma. Bolnici je treba naročiti, da se mora posvetovati z zdravnikom, če se ji med zdravljenjem z zdravilom Vagirux pojavi krvavitev ali krvavkast izcedek.

Stimulacija z neoponiranimi estrogeni lahko povzroči predmaligno ali maligno spremembo rezidualnih žarišč endometrioze. Pri ženskah, histerektomiranih zaradi endometrioze, se zato pri uporabi tega zdravila svetuje previdnost, zlasti če je znano, da imajo rezidualno endometriozo.

Naslednja tveganja so povezana s *sistemskim* HNZ in se v manjši meri nanašajo na estrogenske izdelke za vaginalno uporabo, pri katerih sistemska izpostavljenost estrogenu ostane znotraj normalnega postmenopavzalnega območja. Vendar jih je treba upoštevati v primeru dolgotrajne ali večkratne uporabe tega izdelka.

Rak na dojki
Epidemiološki dokazi iz velike metaanalize ne kažejo na povečano tveganje za raka dojke pri ženskah brez raka dojke v anamnezi, ki uporabljajo majhne odmerke vaginalno apliciranih estrogenov. Ni znano, ali majhni odmerki vaginalno apliciranih estrogenov spodbujajo ponovitev raka dojke.

Rak na jajčniku
Rak na jajčniku se pojavlja veliko redkeje kot rak na dojki.
Epidemiološki podatki iz obširne metaanalize kažejo rahlo zvečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko *sistemsko* HNZ, kar postane očitno po petih letih uporabe in se po prenehanju sčasoma zmanjša.

Venska trombembolija
Sistemsko HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim tveganjem za vensko trombembolijo (VTE), tj. globoko vensko trombozo ali pljučno embolijo. Takšni dogodki so verjetnejši v prvem letu HNZ kot pozneje (glejte poglavje 4.8).

Bolnice z znanimi trombofilnimi stanji imajo večje tveganje za VTE. HNZ lahko prispeva k temu tveganju, zato je pri takšnih bolnicah HNZ kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
Med splošno priznanimi dejavniki tveganja za VTE so jemanje estrogenov, starost, večje operacije, podaljšana imobilizacija, debelost (indeks telesne mase > 30 kg/m²), nosečnost/poporodno obdobje, sistemski eritematozni lupus in rak. O morebitni vlogi varikoznih ven pri VTE ni soglasja.

Tako kot pri vseh pooperacijskih bolnikih je treba pozornost nameniti preventivnim ukrepom za preprečitev VTE po operacijah. Če je verjetno, da bo elektivni operaciji sledila dolgotrajna imobilizacija, je priporočljivo HNZ prekiniti od 4 do 6 tednov prej. Zdravljenja se ne sme znova začeti, dokler ni ženska povsem mobilna.

Ženskam brez osebne anamneze VTE, ki imajo sorodnika z anamnezo tromboze v zgodnji starosti v prvem kolenu, je mogoče ponuditi presejalno testiranje; v tem primeru je treba žensko natančno seznaniti z omejitvami takšnega testiranja (presejanje odkrije le del trombofilnih motenj).

HNZ je kontraindicirano, če je pri družinskih članih ugotovljena s trombozo povezana trombofilna motnja ali če je motnja 'huda' (npr. pomanjkanje antitrombina, proteina S ali proteina C, ali kombinacija motenj).

Pri ženskah, ki že prejemajo dolgotrajno antikoagulantno zdravljenje, je treba koristi in tveganja HNZ natančno pretehtati.

Če se VTE pojavi po uvedbi zdravljenja, je treba prekiniti jemanje zdravila. Bolnicam je treba naročiti, da se morajo takoj posvetovati z zdravnikom, če opazijo možne simptome trombembolije (npr. boleča oteklost noge, nenadna bolečina v prsih, dispneja).

Bolezen koronarnih arterij
Randomizirana kontrolirana preskušanja niso pokazala povečanja tveganja za bolezen koronarnih arterij pri histerektomiranih ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko *sistemsko* HNZ.

Ishemična možganska kap
Sistemsko samo estrogensko zdravljenje je povezano z do 1,5-krat večjim tveganjem za ishemično možgansko kap. Relativno tveganje se s starostjo ali trajanjem menopavze ne spreminja. Ker pa je

izhodiščno tveganje za možgansko kap močno odvisno od starosti, se celokupno tveganje za možgansko kap pri uporabnicah HNZ s starostjo povečuje (glejte poglavje 4.8).

Druga stanja
Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine, zato je treba bolnice z motenim delovanjem srca ali ledvic skrbno spremljati.

Ženske, ki že imajo hipertrigliceridemijo, je treba med nadomeščanjem estrogenov ali hormonskim nadomestnim zdravljenjem skrbno spremljati, ker so pri tej motnji med estrogenskim zdravljenjem poročali o redkih primerih velikega zvišanja trigliceridov v plazmi, ki so vodili v pankreatitis.

Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

Estrogeni zvišajo raven vezalnega globulina za tiroksin (TBG – thyroid binding globulin) in tako zvišajo raven celotnega ščitničnega hormona v obtoku, merjenega z beljakovinsko vezanim jodom (PBI – protein-bound iodine), koncentracijo T4 (s kolono ali radioimunskim preizkusom) ali koncentracijo T3 (z radioimunskim preizkusom). Vezava T3 na smolo je zmanjšana, kar odraža zvišanje TBG. Koncentraciji prostega T4 in T3 sta nespremenjeni. Zvišane so lahko še druge vezavne beljakovine v serumu, tj. vezalni globulin za kortikoide (CBG – corticoid binding globulin), kar povzroči zvišanje kortikosteroidov v obtoku, in vezalni globulin za spolne hormone (SHBG – sex-hormone-binding globulin), kar povzroči zvišanje spolnih steroidov v obtoku. Koncentracije prostih ali biološko aktivnih hormonov se ne spremenijo. Zvišajo se lahko druge beljakovine v plazmi (angiotenzinogen/reninski substrat, alfa-I-antitripsin, ceruloplazmin).

Minimalna sistemska absorpcija estradiola, apliciranega lokalno v nožnico (glejte poglavje 5.2), bo verjetno v manjši meri vplivala na plazemske vezalne proteine kot sistemska aplikacija hormonov. Uporaba HNZ ne izboljša kognitivne funkcije. Nekateri izsledki preskušanja WHI kažejo, da je tveganje za možno demenco večje pri ženskah, ki začnejo uporabljati stalno kombinirano ali samo estrogensko HNZ po 65. letu starosti.

Intravaginalni aplikator lahko povzroči manjšo lokalno poškodbo, zlasti pri ženskah z resno atrofijo nožnice.

Izsledkov o tveganjih, povezanih z uporabo HNZ za zdravljenje prezgodnje menopavze, je malo. Ker pa je celokupno tveganje pri mlajših ženskah manjše, je lahko razmerje med koristmi in tveganji pri njih ugodnejše kot pri starejših ženskah.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi vaginalne aplikacije in minimalne sistemske absorpcije je malo verjetno, da bi prišlo do kakršnih koli klinično pomembnih interakcij z zdravilom Vagirux. Vendar je treba upoštevati interakcije z drugimi lokalno uporabljenimi vaginalnimi zdravljenji.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Zdravilo Vagirux ni indicirano med nosečnostjo. Če ženska med uporabo zdravila Vagirux zanosi, je treba zdravljenje takoj prekiniti. Izsledki večine doslej opravljenih epidemioloških študij, relevantnih glede naključne izpostavljenosti ploda estrogenu, ne kažejo teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

Dojenje
Zdravilo Vagirux ni indicirano med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni znano, da bi zdravilo Vagirux vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki v kliničnih preskušanjih
V kliničnih preskušanjih je bilo z estradiol 10 mikrogramov vaginalnimi tabletami zdravljenih več kot 673 bolnic, vključno z več kot 497 bolnicami, ki so bile zdravljene do 52 tednov. 6-tedensko klinično preskušanje z zdravilom Vagirux, v katerem je sodelovalo skupaj 430 bolnic, je potrdilo profil neželenih učinkov, znan iz začetnih kliničnih preskušanj.
Z estrogeni povezani neželeni učinki, npr. bolečine v dojkah, periferni edemi in postmenopavzalne krvavitve, so se pri zdravljenju z estradiol 10 mikrogramov vaginalnimi tabletami pojavljali zelo redko, podobno kot pri placebu, če pa se pojavijo, so najverjetnejši na začetku zdravljenja.

Spodaj so navedeni neželeni učinki, ki so se pri uporabnicah zdravila estradiol 10 mikrogramov vaginalne tablete pojavljali pogosteje kot pri uporabnicah placeba in ki so verjetno povezani z zdravljenjem.

organski sistem	**pogosti** **≥ 1/100 do < 1/10**	**občasni** **≥ 1/1.000 do < 1/100**
infekcijske in parazitske bolezni		vulvovaginalne glivične okužbe
bolezni živčevja	glavobol	
žilne bolezni		vročinski obliv, hipertenzija
bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	navzea
bolezni kože in podkožja		izpuščaj
motnje reprodukcije in dojk	krvavitev iz nožnice, izcedek iz nožnice ali nelagodje v nožnici	
preiskave		povečanje telesne mase

Izkušnje iz obdobja trženja
Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov zdravila so bili za bolnice, zdravljene z zdravilom estradiol 25 mikrogramov vaginalne tablete, spontano prijavljeni še spodaj opisani; obravnavajo se kot morda povezani z zdravljenjem. Pogostnost prijav teh spontanih neželenih učinkov je zelo redka (< 1/10.000 bolnic-let).

- Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi): rak dojke, rak endometrija,
- bolezni imunskega sistema: splošne preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktična reakcija/šok),
- presnovne in prehranske motnje: zastajanje tekočine,
- psihiatrične motnje: nespečnost,
- bolezni živčevja: poslabšanje migrene,
- žilne bolezni: globoka venska tromboza,
- bolezni prebavil: diareja,
- bolezni kože in podkožja: urtikarija, eritematozni izpuščaj, pruritični izpuščaj, genitalni pruritus,

- bolezni reproduktivnega sistema in dojk: hiperplazija endometrija, draženje nožnice, bolečine v nožnici, vaginizem, nožnična razjeda,
- splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: neučinkovitost zdravila,
- preiskave: zvečanje telesne mase, zvišanje ravni estrogena v krvi.

V povezavi s sistemskim estrogenskim/progestagenskim zdravljenjem so bili opisani drugi neželeni učinki. Ocene tveganja temeljijo na sistemski izpostavljenosti, zato ni znano, koliko veljajo za lokalne načine zdravljenja:
- bolezen žolčnika,
- bolezni kože in podkožja: kloazma, multiformni eritem, nodozni eritem, žilna purpura,
- možna demenca po 65. letu starosti (glejte poglavje 4.4).

Razredni učinki, povezani s sistemskim HNZ
Naslednja tveganja so povezana s sistemskim HNZ in se v manjši meri nanašajo na estrogenske izdelke za vaginalno uporabo, pri katerih sistemska izpostavljenost estrogenu ostaja v običajnem postmenopavzalnem območju.

Tveganje za raka na jajčniku
Uporaba *sistemskega* HNZ je povezana z rahlo zvečanim tveganjem za diagnosticiranje raka na jajčniku (glejte poglavje 4.4).
Pri metaanalizi 52 epidemioloških študij so poročali o povečanem tveganju za raka na jajčniku pri ženskah, ki trenutno uporabljajo HNZ, v primerjavi z ženskami, ki niso nikoli uporabljale HNZ (relativno tveganje: 1,43; 95 % IZ: 1,31-1,56). Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, je 5-letna uporaba HNZ povzročila približno en dodaten primer na 2.000 uporabnic. Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka na jajčniku pri približno dveh ženskah od 2.000.

Tveganje za vensko trombembolijo
Sistemsko HNZ je povezano z 1,3- do 3-krat večjim relativnim tveganjem za nastanek venske trombembolije (VTE), tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Pojav takšnega dogodka je verjetnejši v prvem letu uporabe HNZ (glejte poglavje 4.4). Rezultati študij WHI so prikazani spodaj.

Študije WHI – dodatno tveganje za VTE med 5-letno uporabo

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1.000 žensk v kraku s placebom v 5 letih	Razmerje tveganj in 95 % interval zaupanja	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ
Samo estrogen peroralno*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)

* Študija pri ženskah brez maternice.

Tveganje za ishemično možgansko kap
Uporaba *sistemskega* HNZ je povezana z do 1,5-krat večjim relativnim tveganjem za ishemično možgansko kap. Tveganje za možgansko kap zaradi krvavitve (hemoragično kap) se med HNZ ne poveča.

To relativno tveganje ni odvisno od starosti ali trajanja uporabe. Ker pa je izhodiščno tveganje močno odvisno od starosti, se celokupno tveganje za možgansko kap pri uporabnicah HNZ s starostjo povečuje (glejte poglavje 4.4).

Študije WHI skupaj – dodatno tveganje za ishemično možgansko kap* v 5 letih uporabe

Razpon starosti (leta)	Incidenca na 1.000 žensk v kraku s placebom v 5 letih	Razmerje tveganj in 95 % interval zaupanja	Dodatni primeri na 1.000 uporabnic HNZ v 5 letih
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)
* Razlikovanja med ishemično in hemoragično možgansko kapjo ni bilo.			

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravilo Vagirux je namenjeno za intravaginalno uporabo, odmerek estradiola pa je zelo majhen. Preveliko odmerjanje je zato malo verjetno, če pa se zgodi, je zdravljenje simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: naravni in polsintetični estrogeni, enokomponentna zdravila. Oznaka ATC: G03CA03.

Učinkovina, sintetični 17β-estradiol, je kemično in biološko identična endogenemu človeškemu estradiolu.

Endogeni 17β-estradiol povzroči in ohranja primarne in sekundarne ženske spolne znake. Biološko delovanje 17β-estradiola poteka prek številnih specifičnih estrogenskih receptorjev. Kompleks steroida in receptorja se veže na celično DNA in sproži sintezo specifičnih beljakovin.

Od estrogenov je odvisno dozorevanje nožničnega epitelija. Estrogeni povečajo število površinskih in intermediarnih celic ter zmanjšajo število bazalnih celic v nožničnem brisu.

Estrogeni ohranjajo pH v nožnici okoli normalnega (4,5), kar podpira normalno bakterijsko floro.

Zdravljenje simptomov pomanjkanja estrogena v nožnici: vaginalno uporabljeni estrogen omili simptome vaginalne atrofije zaradi pomanjkanja estrogena pri ženskah v menopavzi.

Opravljena je bila 12-mesečna, dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana, multicentrična študija vzporednih skupin za oceno učinkovitosti in varnosti zdravila estradiol 10 mikrogramov vaginalne tablete za zdravljenje simptomov postmenopavzalne atrofije nožnice.

Po 12 tednih zdravljenja z zdravilom estradiol 10 mikrogramov vaginalne tablete je sprememba od izhodišča v primerjavi z zdravljenjem s placebom pokazala značilna izboljšanja treh primarnih končnih točk: nožničnega maturacijskega indeksa in vrednosti, normalizacije nožničnega pH in olajšanje zmernih/hudih urogenitalnih simptomov, ki so jih preiskovanke ocenile kot najbolj moteče.

Varnost zdravila estradiol 10 mikrogramov vaginalne tablete za endometrij so ocenili v zgoraj omenjenem preskušanju in v drugem, odprtem multicentričnem preskušanju. Skupno je biopsijo endometrija na začetku in na koncu 52-tedenskega zdravljenja opravilo 386 žensk. Incidenčni delež

hiperplazije in/ali karcinoma je bil 0,52 % (95 % IZ: 0,06 %, 1,86 %), kar kaže, da se tveganje ni povečalo.

6-tedensko s placebom nadzorovano preskušanje z estradiol 10 mikrogramov vaginalnimi tabletami je potrdilo pomembna izboljšanja nožnične maturacijske vrednosti in normalizacijo pH vrednosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Estrogeni se dobro absorbirajo skozi kožo, sluznice in prebavila. Po aplikaciji estrogenov v nožnico se estradiol absorbira tako, da obide presnovo prvega prehoda.

Za oceno obsega sistemske absorpcije estradiola iz estradiol 10 mikrogramov vaginalnih tablet je bilo opravljeno 12-tedensko, monocentrično, randomizirano, odprto preskušanje vzporednih skupin z večkratnimi odmerki. Preiskovanke so v razmerju 1:1 randomizirali na prejemanje bodisi vaginalnih tablet z 10 mikrogrami estradiola ali vaginalnih tablet s 25 mikrogrami estradiola. Določili so plazemsko koncentracijo estradiola (E2), estrona (E1) in estronsulfata (E1S). AUC(0-24) za koncentracijo estradiola v plazmi se je po uporabi vaginalnih tablet z 10 mikrogrami in vaginalnih tablet s 25 mikrogrami povečala skoraj sorazmerno. AUC(0-24) je pokazal večjo sistemsko koncentracijo estradiola pri tabletah z 10 mikrogrami estradiola v primerjavi z izhodiščem na 1., 14. in 83. dan; razlika je bila statistično značilna le 1. in 14. dan (preglednica 1). Toda povprečna koncentracija estradiola v plazmi ($C_{pov(0-24)}$) je ostala pri vseh preiskovankah ob vseh dneh ocenjevanja znotraj normalnega postmenopavzalnega območja. Podatki na 82. in 83. dan v primerjavi z izhodiščem kažejo, da med vzdrževalnim zdravljenjem dvakrat na teden ni kumulativnega učinka.

Preglednica 1 Vrednosti FK parametrov za plazemske koncentracije estradiola (E2): estradiol 10 mikrogramov vaginalne tablete

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

Koncentraciji estrona in estronsulfata po 12 tednih uporabe zdravila estradiol 10 mikrogramov vaginalne tablete nista presegli izhodiščne ravni, tj. ugotovili niso nobenega kopičenja estrona in estronsulfata.

Dodatna 14-dnevna farmakokinetična raziskava z zdravilom Vagirux je potrdila te rezultate.

Porazdelitev
Porazdelitev eksogenih estrogenov je podobna porazdelitvi endogenih. Estrogeni se široko porazdelijo po telesu in na splošno dosežejo največjo koncentracijo v ciljnih organih spolnih hormonov. Estrogeni krožijo v krvi v veliki meri vezani na spolne hormone vezoči globulin (SHBG) in albumin.

Biotransformacija
Eksogeni estrogeni se presnovijo na enak način kot endogeni. Presnovna transformacija poteka v glavnem v jetrih. Estradiol se reverzibilno pretvarja v estron in oba se lahko spremenita v estriol, ki je glavni presnovek v urinu. Pri ženskah v postmenopavzi je pomemben delež estrogenov v obtoku v obliki sulfatnih konjugatov, zlasti estronsulfata, ki služi kot krožeči rezervoar za nastajanje bolj aktivnih estrogenov.

Izločanje
Estradiol, estron in estriol se izločajo z urinom skupaj z glukuronidnimi in sulfatnimi konjugati.

Posebne skupine bolnic
Obseg sistemske absorpcije estradiola med zdravljenjem z zdravilom estradiol 10 mikrogramov vaginalne tablete so ocenili samo pri ženskah v postmenopavzi, starih od 60 do 70 let (povprečna starost 65,4 leta).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

17β-estradiol je dobro znana snov. Neklinične študije niso prinesle nobenih za klinično varnost pomembnih podatkov razen tistih, ki so že vključeni v druga poglavja tega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:
hipromeloza
laktoza monohidrat
koruzni škrob
magnezijev stearat

Filmska obloga:
hipromeloza
makrogol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vagirux 10 mikrogramov vaginalne tablete so pakirane v pretisnih omotih iz PVC / PVDC / aluminija. Pretisni omoti so pakirani v kartonske škatle, skupaj z ločeno pakiranimi aplikatorji v foliji.

Velikosti pakiranj:
18 ali 24 vaginalnih tablet z enim aplikatorjem v eni škatli.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pričakuje se, da je 17β-estradiol škodljiv za vodno okolje, še posebej za ribe. Za navodila za čiščenje in odstranjevanje aplikatorja glejte poglavje 4.2.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Madžarska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02764/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 11. 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 9. 10. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 3. 2025