

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vagirux, 10 mikrogramów, tabletki dopochwowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką dopochwowa zawiera 10 mikrogramom estradiolu (*Estradiolum*) w postaci estradiolu półwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dopochwowa

Białe, okrągłe, tabletki powlekane o średnicy około 6 mm z wytłoczoną literą "E" po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zanikowego zapalenia pochwy spowodowanego niedoborem estrogenów u kobiet w okresie pomenopauzalnym (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Vagirux może być stosowany zarówno u kobiet z zachowaną macicą, jak i bez zachowanej macicy.

Dawkowanie

Zakażenia pochwy powinny być wyleczone przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Vagirux.

Leczenie może być rozpoczęte w dowolnym dniu.

Dawka początkowa

Jedna tabletką dopochwowa raz na dobę przez dwa tygodnie.

Dawka podtrzymująca

Jedna tabletką dopochwowa dwa razy w tygodniu.

Rozpoczęcie oraz kontynuacja leczenia objawów pomenopauzalnych powinny przebiegać z zastosowaniem najmniejszej skutecznej dawki w możliwie najkrótszym czasie (patrz także punkt 4.4).

W przypadku stosowania produktów leczniczych estrogenowych, takich jak Vagirux, przeznaczonych do stosowania dopochwowego, w którym ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego, dodatkowe stosowanie progestagenu nie jest zalecane (patrz także punkt 4.4 „Hiperplazja i rak endometrium”).

Jeśli dawka została pominięta, należy ją przyjąć tak szybko, jak to jest możliwe. Należy unikać stosowania podwójnej dawki.

Sposób podawania

Produkt Vagirux jest podawany dopochwowo, jako miejscowe leczenie estrogenowe, przy użyciu aplikatora.

Jak podawać produkt Vagirux

1. Należy usunąć folię zabezpieczającą aplikator.
2. Trzymając rurkę, należy pociągnąć tłok aplikatora, aż do momentu jego zatrzymania. Jedna tabletką dopochwowa powinna być mocno osadzona w uchwycie (szeroki koniec) rurki aplikatora.
3. Aplikator należy ostrożnie wprowadzać do pochwy aż do momentu wyczucia oporu (8-10 cm).
4. Aby uwolnić tabletkę dopochwową, należy naciskać tłoczek do wyczucia oporu. Tabletkę natychmiast przylgnie do ściany pochwy. Tabletkę nie wypadnie, gdy pacjentka będzie wstawiać lub chodzić.
5. Po każdym użyciu, przed kolejnym użyciem, aplikator należy umyć. Zarówno rurkę jak i tłoczek należy wyczyścić przy użyciu delikatnego mydła i dokładnie opłukać ciepłą wodą z kranu. Zarówno rurkę jak i tłoczek należy pozostawić do wysuszenia na powietrzu na czystej powierzchni (np. na ręczniku papierowym).
6. Aplikatora należy używać aż do opróżnienia opakowania (18 lub 24 razy), a następnie wyrzucić aplikator wraz z odpadami domowymi.

4.3 Przeciwwskazania

- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie raka piersi;
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie estrogenozależnych guzów złośliwych (np. raka endometrium);
- Niezdiagnozowane krwawienia z narządów płciowych;
- Nieleczona hiperplazja endometrium;
- Przebyta lub czynna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- Rozpoznane zaburzenia ze skłonnością do zakrzepicy (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4);
- Czynna lub niedawno przebyta choroba zakrzepowo-zatorowa naczyń tętniczych (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego);
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby występująca w przeszłości, o ile wyniki prób wątrobowych nie wróciły do wartości prawidłowych;
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów pomenopauzalnych hormonalna terapia zastępcza (HTZ) powinna być stosowana jedynie w przypadku występowania objawów mających negatywny wpływ na jakość życia pacjentki. We wszystkich przypadkach należy przeprowadzić dokładną ocenę korzyści do ryzyka przynajmniej raz w roku i kontynuować HTZ tak długo, jak korzyści z leczenia przewyższają ryzyko związane z jej stosowaniem.

Badania lekarskie/badania kontrolne

Przed rozpoczęciem lub ponownym włączeniem leczenia hormonalnego należy zebrać pełen wywiad lekarski, w tym wywiad rodzinny. Badanie fizykalne (w tym badanie narządów miednicy i piersi) powinno być wykonywane z uwzględnieniem informacji zebranych podczas wywiadu oraz przeciwwskazań i ostrzeżeń dotyczących stosowania. W trakcie leczenia należy przeprowadzać okresowe badania lekarskie, dostosowując ich częstość i rodzaj do konkretnego przypadku. Kobiety

powinny zostać poinformowane o konieczności powiadomienia lekarza lub pielęgniarki o wystąpieniu jakichkolwiek zmian w piersiach (patrz „Rak piersi” poniżej). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednią diagnostykę obrazową np. mammografię, należy przeprowadzać według ogólnie przyjętego schematu badań przesiewowych dostosowując go do indywidualnych potrzeb. Profil farmakokinetyczny produktu leczniczego Vagirux wskazuje na bardzo małe wchłanianie ogólnoustrojowe estradiolu podczas leczenia (patrz punkt 5.2), które powinno być wzięte pod uwagę przed rozpoczęciem stosowania HTZ, zwłaszcza w przypadku długoterminowego lub ponownego stosowania tego produktu.

Stany wymagające szczególnej uwagi

Jeśli którykolwiek z niżej wymienionych stanów występuje u pacjentki obecnie, występował w przeszłości i (lub) nasilił się w okresie ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego, pacjentka wymaga wnikliwej obserwacji. Należy wziąć pod uwagę poniżej wymienione stany, które mogą wystąpić ponownie lub nasilić się w trakcie leczenia estrogenami, w szczególności:

- mięśniaki gładkokomórkowe (włókniakomięśniaki macicy) lub endometrioza;
- czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej (patrz poniżej);
- czynniki ryzyka guzów estrogenozależnych, np. występowanie raka piersi u krewnych pierwszego stopnia;
- nadciśnienie tętnicze;
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby);
- cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez nich;
- kamica żółciowa;
- migrena lub (silne) bóle głowy;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz poniżej);
- padaczka;
- astma;
- otoskleroza.

Podczas leczenia profil farmakokinetyczny produktu leczniczego Vagirux wskazuje na bardzo małe wchłanianie ogólnoustrojowe estradiolu (patrz punkt 5.2). Dlatego też ponowne wystąpienie lub nasilenie się wyżej wymienionych stanów jest mniej prawdopodobne niż podczas ogólnoustrojowego stosowania estrogenów.

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy przerwać w wypadku stwierdzenia przeciwwskazań oraz w następujących przypadkach:

- żółtaczka lub pogorszenie czynności wątroby;
- istotny wzrost ciśnienia tętniczego krwi;
- napady bólów głowy o charakterze migrenowym;
- ciąża.

Hiperplazja endometrium i rak endometrium

Kobiety z zachowaną macicą, które wcześniej były leczone estrogenami w monoterapii, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vagirux powinny być dokładnie zbadane w celu wykluczenia hiperstymulacji/nowotworu złośliwego endometrium.

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko wystąpienia hiperplazji i raka endometrium zwiększa się w przypadku ogólnoustrojowego stosowania estrogenów w monoterapii przez dłuższy czas. W przypadku stosowania estrogenowych produktów leczniczych, takich jak Vagirux, przeznaczonych do stosowania dopochwowego, w którym ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego, dodatkowe stosowanie progestagenu nie jest zalecane.

W trakcie leczenia estradiolem w dawce 10 mikrogramów w postaci tabletek dopochwowych u niektórych pacjentek może się on wchłaniać w niewielkim stopniu ogólnoustrojowo, szczególnie podczas pierwszych dwóch tygodni podawania leku raz na dobę. Jednakże, średnie stężenia ($C_{sr(0-24)}$)

E2 w osoczu krwi mieściły się w zakresie wartości prawidłowych dla okresu pomenopauzalnego we wszystkich obserwowanych dniach u wszystkich pacjentek (patrz punkt 5.2).

Bezpieczeństwo endometrium w przypadku długoterminowego (dłużej niż jeden rok) lub ponownego stosowania miejscowego estrogenu dopochwowo jest nieokreślone. Dlatego też, w przypadku ponownego zastosowania produktu, leczenie powinno być kontrolowane przynajmniej raz w roku, ze zwróceniem szczególnej uwagi na jakiegokolwiek objawy hiperplazji lub raka endometrium.

Zgodnie z ogólną zasadą terapia zastępcza estrogenem nie powinna być stosowana dłużej niż jeden rok bez wykonania dodatkowego badania lekarskiego, w tym badania ginekologicznego. Jeśli w dowolnym momencie leczenia pojawi się krwawienie lub plamienie, przyczynę należy zdiagnozować. Może to oznaczać konieczność wykonania biopsji endometrium w celu wykluczenia nowotworu złośliwego endometrium. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia krwawień lub plamień podczas leczenia produktem Vagirus.

Stymulacja estrogenami stosowanymi w monoterapii może prowadzić do zmian przednowotworowych lub nowotworowych w przetrwałych ogniskach endometriozy. Dlatego też zaleca się szczególną ostrożność podczas stosowania leku u kobiet po histerektomii wykonanej z powodu endometriozy, w szczególności, jeśli przetrwały u nich ogniska endometriozy.

Opisane zagrożenia są związane z ogólnoustrojowym stosowaniem HTZ i w mniejszym stopniu dotyczą produktów leczniczych zawierających estrogen do stosowania dopochwowego, w którym ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego. Zagrożenia te należy jednak uwzględnić w przypadku długotrwałego lub wielokrotnego stosowania tego produktu leczniczego.

Rak piersi

Dane epidemiologiczne z szeroko zakrojonej metaanalizy wskazują na brak zwiększenia ryzyka raka piersi u kobiet bez tej choroby w wywiadzie, przyjmujących małe dawki estrogenów stosowanych dopochwowo. Nie wiadomo, czy małe dawki estrogenów stosowanych dopochwowo zwiększają prawdopodobieństwo wznowy raka piersi.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko u kobiet przyjmujących wyłącznie estrogenową HTZ ogólnoustrojowo, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych produktów leczniczych.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie ogólnoustrojowej HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego typu zaburzeń jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).

U pacjentek z rozpoznaną skłonnością do zakrzepicy istnieje większe ryzyko wystąpienia ŻChZZ, a stosowanie HTZ może zwiększyć to ryzyko. U tych pacjentek HTZ jest więc przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Uznane czynniki ryzyka ŻChZZ to: ogólnoustrojowe stosowanie estrogenów, starszy wiek, duże zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała, WMC > 30 kg/m²), ciąża/okres poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE) i nowotwór. Nie ma zgodnego poglądu o możliwym wpływie żyłaków na ŻChZZ.

Tak jak u wszystkich pacjentek w okresie pooperacyjnym należy rozważyć zastosowanie leczenia profilaktycznego w celu zapobiegania ŻChZZ. Zaleca się okresowe odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed operacją w przypadku, gdy z planową operacją jest związane długotrwałe unieruchomienie. Leczenia nie należy wznawiać do czasu, aż pacjentka odzyska pełną zdolność ruchową.

U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, ale z zakrzepicą w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia w młodym wieku, może zostać zaproponowane badanie przesiewowe po starannym rozważeniu jego ograniczeń (jedynie część zaburzeń o typie skłonności do zakrzepicy jest wykrywana w czasie badania przesiewowego).

HTZ jest przeciwwskazana jeśli zidentyfikowano zaburzenie o typie skłonności do zakrzepicy, inne niż zakrzepica u członków rodziny lub, jeśli zaburzenie jest „ciężkie” (np. niedobory antytrombiny, białka S lub białka C, lub łączne występowanie tych zaburzeń).

U kobiet stosujących przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe konieczne jest dokładne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka zastosowania HTZ.

Jeśli ŻChZZ rozwinię się po rozpoczęciu leczenia, lek należy odstawić. Należy poinformować pacjentki o konieczności natychmiastowego kontaktu z lekarzem w przypadku podejrzenia objawów mogących świadczyć o chorobie zakrzepowo-zatorowej (np. bolesny obrzęk nóg, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba naczyń wieńcowych

Na podstawie danych z randomizowanych badań z grupą kontrolną wykazano brak zwiększenia ryzyka wystąpienia choroby naczyń wieńcowych u kobiet po histerektomii stosujących ogólnoustrojową terapię wyłącznie estrogenami.

Udar niedokrwienny

Ogólnoustrojowa terapia wyłącznie estrogenami związana jest z 1,5-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. Względne ryzyko nie ulega zmianie wraz z wiekiem lub czasem od wystąpienia menopauzy. Jednakże, w związku z tym, że ryzyko wystąpienia udaru mózgu jest silnie związane z wiekiem, całkowite ryzyko wystąpienia udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne schorzenia

Stosowanie estrogenów może powodować zatrzymanie płynów i dlatego pacjentki z chorobami serca lub nerek należy dokładnie obserwować.

Kobiety z występującą wcześniej hipertriglicydemią powinny być uważnie monitorowane podczas stosowania estrogenów lub produktów złożonych w HTZ z uwagi na rzadkie przypadki znacznego zwiększonego stężenia triglicerydów w osoczu, które może prowadzić do zapalenia trzustki, stwierdzonego w tej grupie pacjentek.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Estrogeny powodują zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormon tarczycy (TBG). Prowadzi to do zwiększenia całkowitego stężenia wolnego (niezwiązanego) hormonu tarczycy, mierzonego za pomocą takich parametrów jak jod związany z białkiem (PBI), stężenie T4 (oceniane metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) lub T3 (oceniane metodą radioimmunologiczną). Wychwył T3 na żywicy jest zmniejszony, co odzwierciedla zwiększenie TBG. Stężenie niezwiązanego T3 i T4 pozostaje bez zmian. Zwiększenie stężenia w osoczu innych białek wiążących, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. *Corticoid binding globulin*, CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. *sex-hormone-binding globulin*, SHBG), prowadzi do zwiększenia, odpowiednio, stężenia wolnych kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenie niezwiązanych lub czynnych biologicznie hormonów pozostaje bez zmian. Stężenie innych białek osocza może być zwiększone (substraty układu angiotensynogen/renina, α -1-antytrypsyna, ceruloplazmina).

Minimalne ogólnoustrojowe wchłanianie estradiolu podczas podawania miejscowego dopochwowo (patrz punkt 5.2) prawdopodobnie skutkuje mniejszym wpływem na wiążące białka osocza w porównaniu z ogólnoustrojowym stosowaniem hormonów.

HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Dane pochodzące z badania WHI wskazują na to, że istnieje zwiększone ryzyko demencji u kobiet rozpoczynających ciągłą terapię złożoną lub wyłącznie estrogenową HTZ w wieku powyżej 65 lat.

Zastosowanie dopochwowego aplikatora może spowodować niewielkie miejscowe uszkodzenie, szczególnie u kobiet z ciężkimi zmianami zanikowymi pochwy.

Dowody odnośnie ryzyka związanego ze stosowaniem HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Z powodu niskiego poziomu całkowitego ryzyka u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka może być u nich bardziej korzystny niż u starszych kobiet.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W związku z dopochwową drogą podania produktu leczniczego Vagirux oraz niewielkim wchłanianiem ogólnoustrojowym jest mało prawdopodobne, że ten produkt leczniczy spowoduje wystąpienie klinicznie istotnych interakcji leków. Należy jednak wziąć pod uwagę interakcje z innymi miejscowymi metodami leczenia stosowanymi dopochwowo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu Vagirux nie jest wskazane w ciąży. Jeśli w trakcie stosowania produktu Vagirux zostanie stwierdzona ciąża, leczenie należy natychmiast przerwać. Wyniki większości aktualnych badań epidemiologicznych, w których doszło do nieumyślnego narażenia płodu na działanie estrogenów wskazują na brak działania teratogennego lub trującego na płód.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu Vagirux nie jest wskazane w czasie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest znany wpływ produktu Vagirux na prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych

W badaniach klinicznych z udziałem ponad 673 pacjentek stosujących estradiol w dawce 10 mikrogramów w postaci tabletek dopochwowych, u ponad 497 pacjentek zastosowano leczenie trwające do 52 tygodni. 6-tygodniowe badanie kliniczne produktu leczniczego Vagirux obejmujące łącznie 430 pacjentek potwierdziło profil zdarzeń niepożądanych znany z wstępnych badań klinicznych. Podczas leczenia estradiolem w dawce 10 mikrogramów w postaci tabletek dopochwowych, bardzo rzadko zgłaszano (tj. z porównywalnie małą częstością, jak przy podawaniu placebo) działania niepożądane zależne od estrogeny, takie jak ból piersi, obrzęki obwodowe i krwawienia pomenopauzalne. Nawet, jeśli się pojawiły, najczęściej występowały tylko w początkowym okresie leczenia.

Poniżej wymieniono działania niepożądane występujące częściej u pacjentek leczonych estradiolem w dawce 10 mikrogramów w postaci tabletek dopochwowych, niż u pacjentek, którym podawano placebo, i które mogą być związane z leczeniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1,000 do <1/100
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grzybicze zapalenie sromu i pochwy
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	
Zaburzenia naczyniowe		Uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie z dróg rodnych, upławy lub odczuwalny dyskomfort w obrębie pochwy	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Poza działaniami niepożądanymi wymienionymi powyżej, poniższe działania niepożądane były zgłaszane przez pacjentki leczone estradiolem w dawce 25 mikrogramów w postaci tabletek dopochwowych i zostały uznane za potencjalnie związane z leczeniem. Spontaniczne reakcje niepożądane były zgłaszane bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentko-lat):

- Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): rak piersi, rak endometrium;
- Zaburzenia układu immunologicznego: uogólnione reakcje nadwrażliwości (np. reakcje anafilaktyczne/wstrząs anafilaktyczny);
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zatrzymanie płynów;
- Zaburzenia psychiczne: bezsenność;
- Zaburzenia układu nerwowego: nasilenie migreny;
- Zaburzenia naczyniowe: zakrzepica żył głębokich;
- Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka;
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: pokrzywka, wysypka rumieniowa, swędząca wysypka, świąd narządów płciowych;
- Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: hiperplazja endometrium, podrażnienie pochwy, ból pochwy, pochwica, owrzodzenia pochwy;
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: brak skuteczności leku;
- Zadania diagnostyczne: zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia estrogenu we krwi.

Inne działania niepożądane były zgłaszane w związku z ogólnoustrojowym stosowaniem estrogenów/progestagenów. Ponieważ ryzyko oszacowano na podstawie ogólnoustrojowej ekspozycji, nie wiadomo w jakim stopniu dotyczy ono stosowania miejscowego:

- kamica żółciowa;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyniowa;
- prawdopodobna demencja w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Działania charakterystyczne dla klasy produktów leczniczych związane z ogólnoustrojowym stosowaniem HTZ

Opisane zagrożenia są związane z ogólnoustrojowym stosowaniem HTZ i w mniejszym stopniu dotyczą produktów leczniczych zawierających estrogen do stosowania dopochwowego, gdzie ogólnoustrojowa ekspozycja na estrogen pozostaje w zakresie odpowiednim dla okresu pomenopauzalnego.

Nowotwór jajnika

Stosowanie ogólnoustrojowej HTZ wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących ogólnoustrojową HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosujących HTZ przez 5 lat może wystąpić 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

Ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie ogólnoustrojowej HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Wyniki badania WHI przedstawiono poniżej.

Badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia ŻChZZ po 5 latach stosowania HTZ

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w czasie 5 lat	Współczynnik ryzyka 95% PU	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ
Doustna wyłącznie estrogenowa*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

* Badanie u kobiet bez zachowanej macicy.

Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego

Stosowanie *ogólnoustrojowej* HTZ jest związane z 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego. Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego nie jest zwiększone podczas stosowania HTZ.

Względne ryzyko nie zależy od wieku czy czasu stosowania HTZ. Jednakże, wyjściowe ryzyko wystąpienia udaru jest silnie związane z wiekiem. Całkowite ryzyko wystąpienia udaru u kobiet stosujących HTZ zwiększa się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Połączone badania WHI – dodatkowe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego* po 5 latach stosowania HTZ

Zakres wieku (lata)	Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w czasie 5 lat	Współczynnik ryzyka 95% PU	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Nie różnicowano między udarem niedokrwiennym i krwotocznym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301,

Faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Produkt Vagirux jest przeznaczony do stosowania dopochwowego, a zawarta w nim dawka estradiolu jest bardzo mała. Dlatego przedawkowanie jest mało prawdopodobne, ale gdyby jednak doszło do przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Estrogeny naturalne i półsyntetyczne, proste, kod ATC: G03CA03

Substancja czynna, syntetyczny 17 β -estradiol jest identyczny pod względem chemicznym i biologicznym z ludzkim endogennym estradiolem.

Endogeny 17 β -estradiol wpływa na rozwój i zachowanie pierwszo- i drugorzędowych żeńskich cech płciowych. Działanie biologiczne 17 β -estradiolu odbywa się za pośrednictwem szeregu swoistych receptorów estrogenowych. Kompleks receptor-hormon steroidowy przyłącza się do komórkowego DNA i indukuje syntezę specyficznych białek.

Dojrzewanie komórek nabłonka pochwy jest zależne od estrogenów. Estrogeny powodują zwiększenie liczby komórek w warstwie powierzchniowej i pośredniej oraz zmniejszenie liczby komórek warstwy podstawnej w wymazie z pochwy.

Estrogeny utrzymują pH w pochwie na prawidłowym poziomie (4,5) co zapewnia prawidłową florę bakteryjną pochwy.

Leczenie objawów niedoboru estrogenów dotyczących pochwy: estrogeny stosowane dopochwowo łagodzą objawy zanikowego zapalenia pochwy spowodowanego niedoborem estrogenów u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Przeprowadzono 12-miesięczne, wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie w grupach równoległych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo stosowania estradiolu w dawce 10 mikrogramów w postaci tabletek dopochwowych, w leczeniu objawów pomenopauzalnego zanikowego zapalenia pochwy.

Po 12 tygodniach stosowania estradiolu w dawce 10 mikrogramów w postaci tabletek dopochwowych, na podstawie zaobserwowanych zmian w stosunku do stanu wyjściowego w porównaniu z placebo, stwierdzono znamienne poprawę w zakresie trzech głównych punktów końcowych: wskaźnika dojrzewania i wartości komórek nabłonka pochwy, normalizacji pH pochwy oraz złagodzenia umiarkowane lub silnie nasilonych objawów ze strony układu moczowo-płciowego uznanych przez pacjentki za najbardziej kłopotliwe.

Bezpieczeństwo stosowania estradiolu w dawce 10 mikrogramów w postaci tabletek dopochwowych, dla endometrium oceniano we wspomnianym wyżej badaniu, a także w drugim otwartym badaniu wielośrodkowym. Biopsję endometrium na początku i na końcu 52-tygodniowego okresu leczenia wykonano łącznie u 386 kobiet. Częstość występowania zmian hiperplastycznych i (lub) rakowych wyniosła 0,52% (95% CI: 0,06–1,86%), co wskazuje na brak zwiększonego ryzyka stosowania tego leku.

6-tygodniowe, kontrolowane placebo badanie z użyciem estradiolu w dawce 10 mikrogramów w postaci tabletek dopochwowych, potwierdziło znaczną poprawę wskaźnika dojrzałości pochwy i normalizację wartości pH.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Estrogeny dobrze wchłaniają się przez skórę, błony śluzowe i z przewodu pokarmowego. Po podaniu dopochwowo estradiol nie podlega efektowi pierwszego przejścia.

Trwające 12 tygodni, jednośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie z zastosowaniem wielokrotnej dawki i metody grup równoległych zostało przeprowadzone w celu oceny stopnia ogólnoustrojowego wchłaniania estradiolu z tabletki dopochwowej 10 mikrogramów. Uczestniczki badania zostały poddane randomizacji w proporcji 1:1 i zostały przypisane do grupy otrzymującej 10 mikrogramów lub do grupy otrzymującej 25 mikrogramów estradiolu w postaci tabletek dopochwowych. Oceniano stężenia estradiolu (E2), estronu (E1) i siarczanu estronu (E1S) w osoczu krwi. AUC₍₀₋₂₄₎ dla stężeń E2 w osoczu krwi zwiększyło się proporcjonalnie po podaniu leku Vagirux 10 mikrogramów i 25 mikrogramów. Parametr AUC₍₀₋₂₄₎ wskazywał na większe stężenia estradiolu w organizmie dla tabletki 10 mikrogramów (E2) w dniach 1., 14. i 83. w porównaniu z wynikami uzyskanymi w momencie rozpoczynania badania, przy czym różnica ta była istotna statystycznie w dniach 1 i 14 (patrz tabela 1). Jednak, u wszystkich uczestniczek badania średnie stężenia E2 w osoczu krwi ($C_{Sr(0-24)}$) we wszystkich dniach, w których prowadzona była ocena mieściły się w granicach

wartości prawidłowych u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Dane z dni 82. i 83. w porównaniu z dniem rozpoczęcia badania wykazują, że podczas leczenia podtrzymującego polegającego na podawaniu leku dwa razy na tydzień, nie występuje jego kumulacja.

Tabela 1 Wartości parametrów farmakokinetycznych ze stężeń estradiolu (E2) w osoczu krwi

	AUC ₍₀₋₂₄₎ pg·h/mL (śr. geom.)	C _{śr (0-24)} pg/mL (śr. geom.)
Dzień -1.	75,65	3,15
Dzień 1.	225,35	9,39
Dzień 14.	157,47	6,56
Dzień 82.	44,95	1,87
Dzień 83.	111,41	4,64

Stężenia estronu i siarczanu estronu obserwowane po 12 tygodniach podawania estradiolu w dawce 10 mikrogramów w postaci tabletek dopochwowych, nie przekraczały wartości uzyskanych w momencie rozpoczynania badania, tj. nie stwierdzono efektu kumulacji estronu i siarczanu estronu.

Dalsze 14-dniowe badanie farmakokinetyki produktu Vagirux potwierdziło powyższe wyniki.

Dystrybucja

Dystrybucja estrogenów egzogennych jest podobna do dystrybucji estrogenów endogennych. Estrogeny ulegają dystrybucji w całym organizmie, a ich duże stężenia są stwierdzane w narządach docelowych działania hormonów płciowych. Większość estrogenów krążących we krwi jest związana z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) i albuminami.

Metabolizm

Estrogeny egzogenne są metabolizowane w ten sam sposób, co estrogeny endogenne. Przemiany metaboliczne estrogenów odbywają się głównie w wątrobie. Estradiol ulega odwracalnej przemianie do estronu, a oba te hormony mogą następnie ulegać przemianie do estriolu, który jest głównym metabolitem estrogenów stwierdzanym w moczu. U kobiet po menopauzie znaczna część krążących we krwi estrogenów znajduje się w postaci siarczanów powstałych w wyniku reakcji sprzęgania (szczególnie w dużych ilościach występuje siarczan estronu) – pula ta stanowi krążący rezerwuuar substratów wykorzystywanych do tworzenia aktywniejszych biologicznie estrogenów.

Eliminacja

Estradiol, estron i estriol wydalone są z moczem w postaci nieskoniugowanej i w postaci glukuronidów i siarczanów.

Szczególne grupy pacjentów

Zakres wchłaniania ogólnoustrojowego estradiolu podczas stosowania estradiolu w dawce 10 mikrogramów w postaci tabletek dopochwowych, oceniano jedynie u kobiet po menopauzie w wieku 60–70 lat (średnia wieku 65,4 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

17β-estradiol jest dobrze znaną substancją. Przeprowadzone badania niekliniczne nie wniosły dodatkowych informacji o znaczeniu klinicznym, niż te wymienione w pozostałych punktach ChPL.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza 15 mPa·s

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Hypromeloza 5 mPa·s
Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Vagirux, 10 mikrogramów, tabletki dopochwowe pakowane są w blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium.

Blistry umieszczone są w pudełku tekturowym wraz z oddzielnie zapakowanym aplikatorem dopochwowym z LDPE/PP w folii zabezpieczającej z PP.

Wielkości opakowań:

18 lub 24 tabletki dopochwowe z jednym aplikatorem w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

17β-estradiol może stwarzać zagrożenie dla środowiska wodnego, zwłaszcza dla populacji ryb. Instrukcje dotyczące czyszczenia i usuwania aplikatora, patrz punkt 4.2.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26164

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2020.12.23

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

15.04.2022