

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vagifem 10 mikrogramů vaginální tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna vaginální tableta obsahuje: estradiolum hemihydricum odpovídá estradiolum 10 µg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Vaginální tableta.

Bílé potahované bikonvexní tablety o průměru 6 mm, na jedné straně vyraženo NOVO 278.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Vagifem se podává intravaginálně jako lokální estrogenová terapie za použití aplikátoru.

Počáteční dávka: jedna vaginální tableta denně po dobu dvou týdnů.

Udržovací dávka: jedna vaginální tableta dvakrát týdně.

Léčbu lze zahájit v kterýkoliv vhodný den.

Pokud pacientka zapomene užít dávku, má ji užít, jakmile si vzpomene. Neužívejte dvojitě dávky.

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 Vagifem, se nedoporučuje přidávat progestagen. (Nicméně si prosím přečtěte bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“, „Hyperplazie a rakovina endometria“.)

Vagifem je určen pro ženy s intaktní dělohou i bez ní.

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

#### Podání:

1. Otevřete blistr na konci s pístem.
2. Aplikátor zavádějte do pochvy, dokud nepocítíte odpor (8 – 10 cm).
3. Zatlačením na píst tabletu uvolněte.
4. Aplikátor vytáhněte a zlikvidujte.

### 4.3 Kontraindikace

- Známa, v anamnéze uváděná nebo suspektní rakovina prsu
- Známa, v anamnéze uváděná nebo suspektní, estrogeně podmíněná maligní neoplazie (např. rakovina endometria)
- Nediagnostikované krvácení z pochvy
- Neléčená hyperplazie endometria
- Dřívější nebo aktivní venózní tromboembolické onemocnění (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
- Známa hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Porfýrie

### 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. Lékařské 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, má být prováděna v souladu se současnou běžnou screeningovou praxí, a to na základě individuálních klinických potřeb pacientky.

Farmakokinetický profil přípravku Vagifem 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 fibroidy) nebo endometrióza
- Rizikové faktory pro tromboembolické poruchy (viz dále)
- rizikové faktory vzniku estrogen dependentních nádorů 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 erythematosus
- v anamnéze uváděná hyperplazie endometria (viz níže)

- epilepsie
- astma
- otoskleróza.

Farmakokinetický profil přípravku Vagifem 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 vysazení léčby

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

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

#### Hyperplazie a rakovina endometria

Ženy s intaktní dělohou trpící abnormálním krvácením neznámé etiologie nebo ženy s intaktní dělohou, které byly již dříve léčeny samotnými estrogeny, musí být pečlivě vyšetřeny, aby se před začátkem léčby přípravkem Vagifem 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 Vagifem, se nedoporučuje přidávat progestagen.

U některých pacientek může během léčby přípravkem Vagifem docházet k malému systémovému vstřebávání, zvláště během prvních dvou týdnů léčby, kdy je přípravek podáván jednou denně. Průměrná koncentrace estradiolu v plazmě ( $C_{ave(0-24)}$ ) 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 užívání lokálně vaginálně podávaného estrogenu je nejistá. Proto, pokud je Vagifem podáván opakovaně, má být léčba minimálně jednou ročně znovu přehodnocena se zvláštním zřetelem na jakýkoliv symptom hyperplazie nebo rakoviny endometria.

Zpravidla platí, že substituční terapie estrogeny se nemá předeepisovat 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 Vagifem objeví krvácení nebo špinění.

Stimulace samostatnými estrogeny by mohla vést k premalignní či maligní transformaci reziduálních ložisek endometriózy. U žen, které proděly hysterektomii 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 vaječníků

Rakovina vaječníků je mnohem vzácnější než rakovina prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko rakoviny vaječníků 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 tromboembolické onemocnění

**Systémová** hormonální substituční terapie je spojena s 1,3 až 3násobným rizikem vzniku venózního tromboembolického onemocnění (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 venózního tromboembolického onemocnění a hormonální substituční terapie může uvedené riziko zvyšovat. U těchto pacientek je proto HST kontraindikována (viz bod 4.3).

Obecně uznávanými rizikovými faktory venózního tromboembolického onemocnění jsou užívání estrogenů, vyšší věk, velký chirurgický zákrok, dlouhodobá imobilizace, obezita (index tělesné hmotnosti > 30 kg/m<sup>2</sup>), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematosus (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 zabráňující vzniku pooperačního venózního tromboembolického onemocnění. Jestliže po plánovaném chirurgickém zákroku 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 venózní tromboembolické onemocnění nemají, avšak trombóza se vyskytla v mladším věku u jejich příbuzných prvního stupně, je možno nabídnout screening po pečlivém zvážení omezení screeningu, 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.

Vznikne-li venózní tromboembolické onemocnění po zahájení léčby, je třeba léčbu přerušit. Pacientky je nutné informovat, aby se okamžitě obrátily na svého lékaře v případě, že si povšimnou možného příznaku tromboembolického onemocnění (např. bolestivý otok nohy, náhlá bolest na hrudi, dýchavičnost).

### Ischemická choroba srdeční

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 estrogены 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 hypertriglyceridemie, mají být během substituční léčby estrogены nebo hormonální substituční terapie pečlivě sledovány, protože byly v případě tohoto stavu při léčbě estrogены hlášeny vzácné případy velkého zvýšení triglyceridů v plazmě vedoucí k pankreatitidě.

Estrogены zvyšují hladinu globulinu vázajícího hormony štítné žlázy (TBG), což má za následek zvýšení celkového objemu tyroidních hormonů v krevním oběhu, který je měřen jako jód vázaný na bílkoviny (PBI), hladin T4 (podle imunologického testu pomocí radioaktivní látky nebo v koloně) nebo hladin T3 (podle imunologického testu pomocí radioaktivní látky). Vazebný poměr tyroidních hormonů T3 je snížený a tak 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 plazmě (angiotensinogen/renin substrát, alfa-I-antitrypsin, ceruloplazmin).

Minimální systémová absorpce estradiolu při lokálním vaginálním podání (viz bod 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“) pravděpodobně vede k méně výraznému vlivu na vazebné bílkoviny v plazmě, 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 Vagifem dojde k jakýmkoliv klinicky významným lékovým interakcím. Je však třeba zvážit interakce s další lokálně podávanou vaginální léčbou.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Vagifem není během těhotenství indikován. Dojde-li během užívání přípravku Vagifem k otěhotnění, musí být léčba okamžitě přerušena. Dosavadní výsledky většiny epidemiologických studií, které souvisejí s neúmyslnou expozicí plodů estrogény, nenaznačují teratogenní ani fetotoxický účinek.

#### Kojení

Vagifem není během 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 přípravkem Vagifem 10 mikrogramů léčeno více než 673 pacientek, a to včetně více než 497 pacientek léčených po dobu až 52 týdnů.

Nežádoucí účinky spojené s estrogenem, jako jsou bolestivost prsů, periferní edém a postmenopauzální krvácení, byly při používání přípravku Vagifem 10 mikrogramů 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 přípravkem Vagifem 10 mikrogramů 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	Vzácné ≥1/10 000 > až <1/1 000
<b>Infekce a infestace</b>		Vulvovaginální mykotické infekce	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesti hlavy		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Bolesti břicha	Nausea	
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Vaginální hemoragie, vaginální výtok nebo vaginální diskomfort		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Vyrážka	
<b>Vyšetření</b>		Zvýšení hmotnosti	
<b>Cévní poruchy</b>		Návaly horka Hypertenze	

Poregistrační zkušenosti:

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků byly spontánně hlášeny dále uvedené nežádoucí účinky, které byly hlášeny pacientkami užívajícími Vagifem 25 mikrogramů 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: Zhoršená migréna
- Cévní poruchy: Tromboembolické onemocnění hlubokých žil
- 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: Lék je neúčinný
- Vyšetření: Zvyšování tělesné hmotnosti, zvyšování hladiny estrogenu v krvi

Další nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojení se **systémovou** léčbou estrogenu/progestageny. 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, multiformní erytém, nodózní erytém, 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 estrogenu zůstává v normálním postmenopauzálním rozmezí.*

#### **Rakovina vaječníků**

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

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají systémovou HST, zvýšené riziko rakoviny vaječníků 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 neužívají, bude během 5letého období diagnostikována rakovina vaječníků přibližně u 2 žen z 2 000.

#### **Riziko venózního tromboembolického onemocnění**

**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
<b>Samotný estrogen podávaný perorálně*</b>			
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)
-------	---	---------------	---------

\* Nebyl činěn rozdíl 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: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Vagifem je určen pro intravaginální 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: Přírodní a polosyntetické estrogény, jednoduché.  
ATC kód G03CA03

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

Endogenní 17 $\beta$ -estradiol vyvolává a udržuje primární a sekundární ženské pohlavní znaky. Biologický účinek 17 $\beta$ -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 estrogenu. Estrogen zvyšuje počet superficiálních a intermediálních buněk a snižuje počet bazálních buněk v poševním stěru.

Estrogen udržuje poševní pH na přibližně 4,5, což podporuje normální bakteriální flóru.

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

Byla prováděna dvojitě slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná, multicentrická studie, s paralelními skupinami, trvajících 12 měsíců, která měla vyhodnotit účinnost a bezpečnost přípravku Vagifem 10 mikrogramů při léčbě symptomů postmenopauzální vaginální atrofie.

Po 12 týdnech léčby přípravkem Vagifem 10 mikrogramů 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 přípravku Vagifem 10 mikrogramů 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.



## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Léčivé přípravky na bázi estrogenu se dobře vstřebávají kůží, sliznicemi a gastrointestinálním traktem. Po vaginálním podání estradiol obchází proces „first-pass“ metabolismu.

Byla provedena 12týdenní randomizovaná, otevřená, vícedávková studie s paralelními skupinami v jednom centru, která zkoumala rozsah systémové absorpce estradiolu z přípravku Vagifem 10 mikrogramů. Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1 a dostávaly buď 10 µg estradiolu (Vagifem 10 mikrogramů) nebo 25 µg estradiolu (Vagifem 25 mikrogramů). Byly určovány hladiny estradiolu (E2), estronu (E1) a estron-sulfátu (E1S) v plazmě.  $AUC_{(0-24)}$  hladiny E2 v plazmě se po podání přípravku Vagifem 10 mikrogramů a Vagifem 25 mikrogramů zvyšovaly téměř proporcionálně.  $AUC_{(0-24)}$  indikoval statisticky významně vyšší systémové hladiny estradiolu v případě přípravku Vagifem 10 mikrogramů ve srovnání se základní hladinou v 1., 14. a 83. dnu léčby (tabulka 1). Průměrné koncentrace E2 v plazmě  $C_{ave(0-24)}$  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 plazmě:**

	Vagifem 10 mikrogramů	
	$AUC_{(0-24)}$ 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 přípravku Vagifem 10 mikrogramů nepřekračovaly hladiny výchozího stavu, tj. nebyla pozorována žádná kumulace estronu nebo estron-sulfátu.

### 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 společně s glukuronidy a sulfátovými konjugáty.

### Zvláštní skupiny pacientů

Rozsah systémové absorpce estradiolu během léčby přípravkem Vagifem 10 mikrogramů 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 $\beta$ -estradiol je dobře známá látka. Non-klinické 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 6000

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Chraňte před chladem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Každá tableta je uložena v jednorázovém aplikátoru z polyethylen/polypropylenu. Aplikátory jsou baleny odděleně do blistru z PVC a hliníkové folie.

18 vaginálních tablet s aplikátory  
24 vaginálních tablet s aplikátory

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé

DK-2880 Bagsvaerd  
Dánsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

54/233/10-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

3.3. 2010/6. 1. 2015

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 9. 2020

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách: Česká republika/  
Státní ústav pro kontrolu léčiv