

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vagirux 10 mikrogram vaginaltabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje vaginaltablett innehåller estradiolhemihydrat motsvarande 10 mikrogram estradiol. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Vaginaltablett.

Vit, rund, filmdragerad tablett märkt med "E" på ena sidan. Tablettens diameter är cirka 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vaginal atrofi på grund av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Vagirux kan användas till kvinnor såväl med som utan intakt livmoder.

Dosering

Vaginalinfektioner ska behandlas innan behandling med Vagirux påbörjas.

Behandling kan påbörjas när helst det passar.

Initialdos

1 vaginaltablett dagligen i 2 veckor.

Underhållsdos:

1 vaginaltablett 2 gånger i veckan.

Vid insättning av behandling och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

För östrogenpreparat som administreras vaginalt där den systemiska exponeringen för östrogen förblir *inom* det normala postmenopausala intervallet, såsom Vagirux, rekommenderas inte tillägg av gestagen (se avsnitt 4.4 "Endometriehyperplasi och karcinom").

Glömd dos ska tas så snart som möjligt. Dubblering av dos ska undvikas.

Administreringssätt

Vagirux administreras intravaginalt med hjälp av applikator, för lokal östrogenbehandling.

Administrering av Vagirux:

1. Applikatorn avlägsnas från folieförpackningen.

2. Med ett fast grepp om applikatorn dras kolven ut så långt det går. En vaginaltablett placeras i hållaren (den breda änden) av applikatorn.
3. Applikatorn förs försiktigt in i vagina så långt det går tills visst motstånd känns (8-10 cm).
4. Vaginaltablettens lösgörs genom att kolven trycks in så långt det går. Tabletten fastnar omedelbart på slidväggen. Den faller inte ut om patienten står eller går.
5. Efter varje användning, innan applikatorn används nästa gång, ska applikatorn rengöras. Både rör och kolv ska rengöras med mild tvål och sköljas noga med varmt kranvatten. Både rör och kolv får sedan lufttorka på en ren yta (t.ex. en pappershandduk).
6. Applikatorn används tills förpackningen är tom (18 eller 24 gånger). Därefter ska den kasseras i behållare för hushållsavfall.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer.
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer).
- Odiagnostiserad genital blödning.
- Obehandlad endometriehyperplasi.
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli).
- Kända trombofili sjukdomar (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4).
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t ex angina, hjärtinfarkt).
- Akut eller tidigare genomgången leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats.
- Känd överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska HRT endast sättas in om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av nytta-riskbalansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Medicinsk undersökning/uppföljning

Innan hormonell substitutionsbehandling inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, som även inkluderar familjeanamnes. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till anamnesen och till kontraindikationer och varningar inför behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och innehåll är anpassade till varje enskild kvinna. Kvinnan ska informeras om vilka förändringar i bröstet som ska rapporteras till läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se ”Bröstcancer” nedan). Undersökningar som även omfattar lämplig bilddiagnostik, t.ex. mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening, anpassat till den enskilda kvinnans kliniska behov.

Den farmakokinetiska profilen för Vagirus visar att den systemiska absorptionen av estradiol under behandlingen är mycket låg (se avsnitt 5.2). Eftersom Vagirus är ett HRT-preparat måste dock följande beaktas, särskilt vid långtidsbehandling eller upprepad användning av detta läkemedel.

Tillstånd som kräver övervakning

Om patienten har eller tidigare har haft något av följande tillstånd, och/eller detta har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas noga. Man måste vara medveten om att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid östrogenbehandling, särskilt:

- leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios
- riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t ex första gradens ärftlighet för bröstcancer
- hypertoni
- leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation

- kolelitiasis
- migrän eller (svår) huvudvärk
- systemisk lupus erythematosus
- endometriehyperplasi i anamnesen (se nedan)
- epilepsi
- astma
- otoskleros.

Den farmakokinetiska profilen för Vagirux visar att absorptionen av estradiol under behandlingen är mycket låg (se avsnitt 5.2). Återfall i eller försämring av ovan nämnda tillstånd är därför mindre sannolikt i jämförelse med vid systemisk östrogenbehandling.

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen ska avbrytas om en kontraindikation upptäcks, samt i följande situationer:

- Gulsot eller försämrad leverfunktion.
- Signifikant ökning av blodtrycket.
- Debut av migränliknande huvudvärk.
- Graviditet.

Endometriehyperplasi och karcinom

Kvinnor med intakt uterus tidigare behandlats med östrogen utan tillägg av gestagen ska undersökas noga för att utesluta hyperstimulering/malignitet i endometriet innan behandling med Vagirux påbörjas.

Risken för endometriehyperplasi och endometriecancer är förhöjd hos kvinnor med intakt uterus som långtidsbehandlas med enbart systemiskt östrogen. När det gäller östrogenpreparat som administreras vaginalt och där den systemiska exponeringen för östrogen kvarstår inom det normala postmenopausala intervallet, såsom Vagirux, rekommenderas inte tillägg av gestagen.

Under behandling med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter kan en mindre systemisk absorption förekomma hos vissa patienter, särskilt under de första två veckorna med administrering en gång dagligen. Den genomsnittliga E2-koncentrationen i plasma ($C_{ave(0-24)}$) under samtliga utvärderade dagar förblev dock inom det normala postmenopausala intervallet hos alla försökspersoner (se avsnitt 5.2).

Endometriesäkerheten för lokalt, vaginalt administrerat östrogen under långtidsbehandling (mer än 1 år) eller vid upprepad användning är inte fastställd. Därför ska en översyn av behandlingen göras minst en gång om året vid upprepad behandling, varvid eventuella symtom på endometriehyperplasi eller karcinom särskilt ska beaktas.

Generellt ska substitutionsterapi med östrogen inte förskrivas under längre perioder än ett år utan förnyad läkarundersökning, inklusive gynekologisk undersökning. Om blödning eller stänklödning uppträder någon gång under behandlingen ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet. Kvinnan ska uppmanas att kontakta sin läkare vid blödning eller stänklödning under behandlingen med Vagirux.

Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i kvarstående endometrioshärdar. Därför tillråds försiktighet när detta läkemedel används av kvinnor som genomgått hysterektomi p.g.a. endometrios, särskilt om man vet att det finns kvarstående endometrios.

Följande risker har förknippats med systemisk HRT och gäller i mindre utsträckning östrogenpreparat som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala intervallet. De ska dock beaktas vid långvarig eller upprepad användning av detta läkemedel.

Bröstcancer

Epidemiologiska belägg från en stor metaanalys tyder på att det inte finns någon ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som inte tidigare haft bröstcancer och tar en låg dos vaginalt applicerade östrogener. Det är okänt om en låg dos vaginala östrogener stimulerar till återfall i bröstcancer.

Ovarialcancer

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Epidemiologisk evidens från en stor metaanalys tyder på en något förhöjd risk hos kvinnor som tar systemisk HRT med enbart östrogen. Den ökade risken blir tydlig inom 5 års användning och minskar med tiden efter avbruten behandling.

Venös tromboembolism

Systemisk HRT är associerat med en 1,3 till 3 gånger högre risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. En sådan händelse är mer trolig under det första året med HRT än senare (se avsnitt 4.8).

Patienter med kända trombofila tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk ytterligare. HRT är därför kontraindicerat till dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI >30 kg/m²), graviditet och postpartumperioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om huruvida åderbräck spelar någon roll för VTE.

Som hos alla postoperativa patienter måste förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter operation. Om längre tids immobilisering kommer att följa efter en planerad operation rekommenderas att uppehåll görs i HRT-behandlingen 4-6 veckor före ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE men som har en förstagsgradssläkting som haft trombos i ung ålder kan erbjudas screening/utredning efter noggrann information om dess begränsningar (endast en del trombofila defekter upptäcks vid en screening).

Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ av trombos än den som förekommer hos familjemedlemmar, eller om defekten är "svår" (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter), är HRT kontraindicerat.

För kvinnor som redan långtidsbehandlas med antikoagulantia ska en noggrann nytta-riskbedömning med användning av HRT utföras.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats ska läkemedlet sättas ut. Patienterna ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på tromboemboli (t.ex. smärtsam svullnad i ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslssjukdom

Randomiserade kontrollerade data fann ingen ökad risk för kranskärslssjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och behandlades med enbart systemisk östrogen.

Ischemisk stroke

Systemisk behandling med enbart östrogen är associerat med en upp till 1,5 gånger högre risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tid efter menopaus. Dock ökar den totala risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT eftersom risken för stroke vid baslinjen är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Andra tillstånd

Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion ska observeras noga.

Kvinnor med redan befintlig hypertriglyceridemi ska följas upp noga under behandling med HRT eftersom sällsynta fall av kraftigt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har rapporterats vid östrogenbehandling av kvinnor med detta tillstånd.

Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.

Östrogener ökar mängden tyroxinbindande globulin (TBG), vilket medför ökade totala nivåer av cirkulerande tyreoidhormon, (mätt såsom proteinbundet jod (PBI)), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunanalys, RIA) och T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t ex kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. Koncentrationerna av fria eller biologiskt aktiva hormoner förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan vara förhöjda (substrat för angiotensin/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Den minimala systemiska absorptionen av estradiol vid lokal vaginal administrering (se avsnitt 5.2) resulterar sannolikt i en mindre uttalad effekt på plasmabindande proteiner än vid systemisk HRT. HRT förbättrar inte den kognitiva funktionen. Det finns vissa belägg från WHI-studien för en ökad risk för sannolik demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig HRT med kombinationsbehandling eller enbart östrogen efter 65 års ålder.

Intravaginal applikator kan orsaka en mindre lokal skada, särskilt hos kvinnor med allvarlig vaginal atrofi.

Det finns begränsad evidens kring riskerna med HRT vid behandling av prematur menopaus. På grund av den låga absoluta risken hos yngre kvinnor kan dock nytta-riskbalansen för dessa kvinnor vara mer gynnsam än för äldre kvinnor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av den vaginala administreringen och den minimala systemiska absorptionen är det osannolikt att några kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner kommer att inträffa med Vagirux. Interaktioner med andra lokalt applicerade vaginala behandlingar ska dock beaktas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Vagirux är inte indicerat under graviditet. Om en kvinna blir gravid under pågående behandling med Vagirux ska behandlingen omedelbart avbrytas. Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som hittills genomförts och är relevanta avseende oavsiktlig fetal exponering för östrogener visar inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Vagirux är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga kända effekter.

4.8 Biverkningar

Biverkningar från kliniska prövningar

Fler än 673 patienter har behandlats med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter i kliniska prövningar, varav över 497 patienter har behandlats i som mest 52 veckor. I en 6 veckor lång klinisk prövning av Vagirux på totalt 430 patienter bekräftades den biverkningsprofil som erhållits från de initiala kliniska prövningarna.

Östrogenrelaterade biverkningar som bröstsmärta, perifert ödem och postmenopausala blödningar har rapporterats i mycket liten omfattning med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter jämförbart med placebo, men i de fall sådana biverkningar uppkommer sker det med störst sannolikhet i början av behandlingen.

Biverkningar som observerats med högre frekvens hos patienter som behandlas med estradiol 10 mikrogram i jämförelse med placebo och som kan ha samband med behandlingen redovisas nedan.

Organsystem	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100
Infektioner och infestationer		Vulvovaginal svampinfektion
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	
Blodkärll		Värmevallning Hypertoni
Magtarmkanalen	Buksmärta	Illamående
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vaginalblödning, vaginalfluor eller vaginal obehagskänsla	
Undersökningar		Viktökning

Erfarenheter efter godkännandet för försäljning

Förutom ovan nämnda biverkningar har följande biverkningar spontanrapporterats av patienter som behandlas med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter och bedöms ha ett möjligt samband med behandlingen. Rapporteringsfrekvenserna för nedan nämnda biverkningar kan inte uttydas eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt av en population av oklar storlek:

- Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper): bröstcancer, endometriecancer.
- Immunsystemet: generaliserade överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk reaktion/chock).
- Metabolism och nutrition: vätskeretention.
- Psykiska störningar: insomni.
- Centrala och perifera nervsystemet: förvärrad migrän.
- Blodkärll: djup ventrombos.
- Magtarmkanalen: diarré.
- Hud och subkutan vävnad: pruritus, hudutslag, urtikaria.
- Reproduktionsorgan och bröstkörtel: endometriehyperplasi, vulvovaginal smärta¹, genital pruritus.
- Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället: reaktioner vid applikationsstället², utebliven effekt, skada kopplad till användning av hjälpmedel³.

Andra biverkningar har rapporterats i samband med systemisk östrogen/gestagenbehandling. Eftersom riskberäkningarna har gjorts utifrån systemisk exponering är det inte känt hur dessa kan tillämpas på lokal behandling:

- Gallblåsesjukdom.
- Hud och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum och vaskulär purpura.
- Sannolik demens över 65 år ålder (se avsnitt 4.4.)

¹ Inklusive vulvovaginal brännande känsla

² Lokala allergiska reaktioner inkluderande vulvovaginalt erytem, genitalt erytem, vulvovaginalt hudutslag, genitalt hudutslag

³ Mindre lokal skada orsakad av intravaginal applikator

Klasseffekter associerade med systemisk HRT

Följande risker har förknippats med systemisk HRT och gäller i mindre utsträckning för östrogenpreparat som administreras vaginalt, där den systemiska exponeringen för östrogen förblir inom det normala postmenopausala intervallet.

Ovarialcancer

Användning av systemisk HRT har associerats med en något förhöjd risk för ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys av 52 epidemiologiska studier rapporterades en ökad risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder systemisk HRT jämfört med hos kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95 % CI 1,31-1,56). Bland kvinnor i åldern 50 till 54 år som har tagit HRT i 5 år betyder det omkring 1 extra fall per 2 000 användare. Bland kvinnor i åldern 50 till 54 år som inte tar HRT kommer cirka 2 av 2 000 kvinnor att få ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

Systemisk HRT är associerat med en 1,3 till 3 gånger högre risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. En sådan händelse är mer trolig under det första året med HRT än senare (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studierna presenteras nedan:

WHI-studierna – adderad risk för VTE under 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppern under 5 år	Relativ risk och 95 % CI	Extra fall per 1 000 HRT-användare
Enbart oralt östrogen*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

*Studie på kvinnor utan livmoder.

Risk för ischemisk stroke

Systemisk HRT är associerat med en upp till 1,5 gånger högre relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke ökar inte under användningstiden.

Den relativa risken förändras inte beroende på ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom risken vid baslinjen är starkt åldersberoende ökar den totala risken för stroke med åldern hos kvinnor som använder HRT (se avsnitt 4.4).

WHI-studierna i kombination – adderad risk för ischemisk stroke* under 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppern under 5 år	Relativ risk och 95 % CI	Extra fall per 1 000 HRT-användare under 5 år
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*Ingen åtskillnad gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26

4.9 Överdoser

Vagirux är avsedd för intravaginal användning och dosen estradiol är mycket låg. Överdoser är därför osannolik, men om det skulle inträffa är behandlingen symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: naturliga och halvsyntetiska estrogener, ATC-kod: G03CA03

Det aktiva innehållsämnet, syntetiskt 17 β -estradiol, är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent humant estradiol.

Endogent 17 β -estradiol inducerar och upprätthåller primära och sekundära kvinnliga könskaraktäristika. Den biologiska effekten av 17 β -estradiol utövas genom ett antal specifika östrogenreceptorer. Steroidreceptorkomplexet är bundet till cellernas DNA och inducerar syntes av specifika proteiner.

Vaginalepitelets utmognad är beroende av estrogener. Östrogener ökar antalet ytliga och intermediära celler och minskar antalet basalceller i vaginalutstryk.

Östrogener upprätthåller vaginalt pH runt normalvärdet (4,5) vilket ökar den normala bakteriefloran.

Behandling av vaginala östrogenbristsymtom: vaginalt administrerad östrogen lindrar symtom på vaginal atrofi orsakad av östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor.

En 12-månader lång dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie med parallella grupper har utförts för att utvärdera effekten och säkerheten med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter för behandling av postmenopausala symtom på vaginal atrofi.

Efter 12 veckors behandling med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter visade förändringarna från baslinjevärdena på en signifikant förbättring av tre primära effektmått jämfört med placebobehandling: vaginalt mognadsindex och mognadsvärde, normalisering av vaginalt pH samt lindring av de måttliga/svåra urogenitala symtom som kvinnorna upplevde som mest besvärande.

Endometriesäkerheten för estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter utvärderades i ovan nämnda studie och i ytterligare en öppen multicenterstudie. Totalt undergick 386 kvinnor endometriebiopsi i början och i slutet av 52 veckors-behandlingen. Incidensen hyperplasi och/eller karcinom var 0,52 % (95 % CI 0,06 %, 1,86 %), vilket visar att risken inte är förhöjd.

En 6 veckor lång placebokontrollerad prövning med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter bekräftade en signifikant förbättring av vaginalt mognadsvärde och normalisering av pH-värdet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Östrogener absorberas väl genom hud, slemhinnor och magtarmkanalen. Efter vaginal administrering absorberas estradiol utan första-passagemetabolism.

En 12-veckors singelcenter, randomiserad, öppen, parallellgruppsstudie med multipla doser har genomförts för att utvärdera graden av systemisk absorption av estradiol en 10 mikrogram vaginaltablett. Försökspersonerna randomiserades 1:1 till att få antingen 10 mikrogram eller

25 mikrogram estradiol i form av vaginaltabletter. Plasmanivåerna av estradiol (E2), östron (E1) och östronsulfat (E1S) uppmättes. $AUC_{(0-24)}$ för E2-nivåerna i plasma ökade i det närmaste proportionellt efter administrering av 10 mikrogram och 25 mikrogram estradiol vaginaltablett. $AUC_{(0-24)}$ indikerade högre systemisk estradiolnivå för 10 mikrogram E2 tabletten jämfört med baslinjevärdet på behandlingsdag 1, 14 och 83, vilket var statistiskt signifikant dag 1 och dag 14 (tabell 1). Dock kvarstod de genomsnittliga plasmakoncentrationerna ($C_{ave (0-24)}$) av E2 inom det normala postmenopausala intervallet hos alla försökspersonerna under alla dagar som utvärderades. Data från dag 82 och dag 83 jämförda med baslinjevärdena visar att det inte finns någon kumulativ effekt vid underhållsbehandling två gånger i veckan.

Tabell 1. Farmakokinetiska parametrar baserade på koncentrationen av estradiol (E2) i plasma: estradiol 10 mikrogram vaginaltablett

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

Nivåerna av östron och östronsulfat efter administrering av estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter i 12 veckor översteg inte baslinjevärdena, dvs. ingen ackumulering av östron eller östronsulfat observerades.

Resultaten bekräftades i ytterligare en 14 dagars farmakokinetisk studie av Vagirux.

Distribution

Distributionen av exogena östrogener liknar den för endogent östrogen. Östrogener distribueras till hela kroppen och finns generellt i högre koncentrationer i målorganen för könshormoner. Östrogener cirkulerar i blodet bundna till könshormonbindande globulin (SHBG) och albumin.

Metabolism

Exogena östrogener metaboliseras på samma sätt som endogena östrogener. Metabolisk omvandling äger huvudsakligen rum i levern. Estradiol omvandlas reversibelt till östron och båda kan omvandlas till estriol, som är huvudmetaboliten i urin. Hos postmenopausala kvinnor utgörs en betydande andel av de cirkulerande östrogenerna av sulfatkonjugat, särskilt östronsulfat, som fungerar som en cirkulerande reserv för bildandet av mer aktiva östrogener.

Eliminering

Estradiol, östron och estriol utsöndras i urinen som glukuronid- och sulfatkonjugat.

Särskilda patientgrupper

Graden av systemisk absorption av estradiol vid behandling med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter har endast utvärderats hos postmenopausala kvinnor i åldern 60-70 år (medelålder 65,4 år).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

17 β -estradiol är en välkänd substans. Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i andra stycken i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Hypromellos
Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Magnesiumstearat

Filmdragering:
Hypromellos
Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara blisterna i yterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vagirux 10 mikrogram vaginaltabletter är förpackade i blisterförpackningar av PVC/PVDC/aluminium.

Blistren är förpackade i kartonger tillsammans med applikatorer i separata folieförpackningar

Förpackningsstorlekar:

18 eller 24 vaginaltabletter med en applikator i varje kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

17 β -estradiol kan förväntas innebära en risk för vattenmiljöer, speciellt för fiskbestånd. Se avsnitt 4.2 för anvisningar om rengöring och kassering av applikatorer.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Ungern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59171

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-02-02

Datum för förnyat godkännande: 2025-07-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-07