SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vagirux 10 mikrograma tablete za rodnicu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za rodnicu sadrži estradiol hemihidrat što je ekvivalentno 10 mikrograma estradiola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za rodnicu.
Bijele, okrugle, filmom obložene tablete na kojima je na jednoj strani utisnuto "E". Promjer tablete je približno 6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje vaginalne atrofije koja nastaje zbog nedostatka estrogena u žena u postmenopauzi (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Vagirux se može koristiti u žena s očuvanom maternicom ili bez maternice.

Doziranje

Prije uvođenja terapije lijekom Vagirux potrebno je izliječiti infekcije rodnice.

Liječenje može započeti bilo kojeg prikladnog dana.

Početna doza
Jedna tableta za rodnicu na dan tijekom dva tjedna.

Doza održavanja
Jedna tableta za rodnicu dva puta na tjedan.

Za početak i nastavak liječenja simptoma postmenopauze, treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu u najkraćem trajanju (vidjeti i dio 4.4).

Kod vaginalno primijenjenih lijekova koji sadrže estrogen, kao što je Vagirux, a čija sistemska izloženost estrogenu ostaje *unutar* normalnog postmenopauzalnog raspona, ne preporučuje se dodavanje progestagena (vidjeti dio 4.4 „Hiperplazija endometrija i karcinom“).

Ako bolesnica zaboravi primijeniti jednu dozu, treba je primijeniti čim se sjeti. Treba izbjegavati dvostruke doze.

Način primjene

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

Vagirux se primjenjuje u rodnicu kao lokalna estrogenska terapija pomoću aplikatora.

Kako primjenjivati lijek Vagirux:
1. Aplikator treba izvaditi iz zaštitne folije.
2. Držeći tijelo aplikatora, treba izvlačiti klip sve dok se ne zaustavi. Jednu tabletu za rodnicu treba čvrsto postaviti u držač (široki kraj) tijela aplikatora.
3. Aplikator treba pažljivo uvoditi u rodnicu dok se ne osjeti otpor (8 - 10 cm).
4. Da bi se otpustila tableta za rodnicu, treba pritiskati klip sve dok se ne zaustavi.
Tableta će se odmah zalijepiti za stijenku rodnice. Neće ispasti ako bolesnica ustane ili hoda.
5. Nakon svake uporabe, odnosno prije sljedeće uporabe, aplikator treba očistiti. I tijelo i klip aplikatora treba očistiti blagim sapunom i temeljito isprati toplom vodom iz slavine. I tijelo i klip aplikatora treba staviti na čistu površinu (npr. papirnati ubrus) i pustiti da se osuše na zraku.
6. Aplikator treba koristiti sve dok se ne potroši cijelo pakiranje lijeka (18 ili 24 puta), a zatim ga treba baciti u kućni otpad.

4.3 Kontraindikacije

- rak dojke - dijagnosticirani, u anamnezi ili sumnja na njega
- zloćudni tumori ovisni o estrogenu (primjerice, rak endometrija) - dijagnosticirani, u anamnezi ili sumnja na njih
- nedijagnosticirano genitalno krvarenje
- neliječena hiperplazija endometrija
- prijašnja ili postojeća venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- poznati trombofilijski poremećaji (primjerice deficijencija proteina C, proteina S ili antitrombina, vidjeti dio 4.4)
- aktivna ili nedavno preboljela arterijska tromboembolijska bolest (primjerice angina, infarkt miokarda)
- akutna bolest jetre ili bolest jetre u anamnezi, sve dok se testovi funkcije jetre ne vrate na normalu
- poznata preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- porfirija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U liječenju simptoma postmenopauze, hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) se smije započeti samo za simptome koji štetno utječu na kvalitetu života. U svim slučajevima mora se najmanje jedanput na godinu provesti pažljiva procjena rizika i koristi liječenja te se HNL smije nastaviti samo dok je korist veća od rizika.

Liječnički pregled/praćenje
Prije početka ili ponovnog uvođenja hormonske terapije mora se uzeti potpuna osobna i obiteljska anamneza. Fizikalni pregled (uključujući pregled zdjeličnih organa te pregled dojki) mora se provoditi vodeći računa o tome, kao i o kontraindikacijama i upozorenjima za uporabu. Tijekom liječenja preporučuju se periodični pregledi, a njihovu vrstu i učestalost treba prilagoditi svakoj ženi zasebno. Žene se mora savjetovati o kakvim promjenama na dojkama moraju obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru (vidjeti ispod „Rak dojke“). Pretrage, uključujući odgovarajuće metode prikaza, primjerice mamografiju, moraju se provoditi u skladu s trenutno prihvaćenim načelima probira i prilagoditi kliničkim potrebama svake pojedine osobe.
Farmakokinetički profil lijeka Vagirux ukazuje da je sistemska apsorpcija estradiola tijekom liječenja vrlo niska (vidjeti dio 5.2) međutim, budući se radi o pripravku HNL-a, sljedeće treba uzeti u obzir osobito u slučaju dugotrajne ili ponovljene primjene ovog lijeka.

Stanja koja zahtijevaju nadzor
Ako je bilo koje od sljedećih stanja prisutno, prethodno je nastupilo i/ili se pogoršalo za vrijeme trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, bolesnicu se mora pomno nadzirati. Mora se voditi

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

računa o tome da se ova stanja mogu ponovno pojaviti ili pogoršati tijekom liječenja estrogenima, a to se osobito odnosi na:
- leiomiom (fibroidi maternice) ili endometriozu
- faktore rizika za tromboembolijske poremećaje (vidjeti dolje)
- faktore rizika za tumore ovisne o estrogenu primjerice, rak dojke u srodstvu prvog stupnja
- hipertenziju
- poremećaje jetre (primjerice, adenom jetre)
- šećernu bolest s krvožilnim komplikacijama ili bez njih
- kolelitijazu
- migrenu ili (jaku) glavobolju
- sistemski eritemski lupus
- hiperplaziju endometrija u anamnezi (vidjeti dolje)
- epilepsiju
- astmu
- otosklerozu.

Farmakokinetički profil lijeka Vagirux ukazuje da je apsorpcija estradiola tijekom liječenja vrlo niska (vidjeti dio 5.2). Zbog toga je ponovna pojava ili pogoršanje gore navedenih stanja manje vjerojatna nego pri sistemskom estrogenskom liječenju.

Razlozi za trenutni prekid terapije
Terapija se mora prekinuti ako se otkrije kontraindikacija, kao i u sljedećim situacijama:
- žutica ili pogoršanje funkcije jetre
- značajan porast krvnog tlaka
- nova pojava glavobolje migrenskog tipa
- trudnoća.

Hiperplazija endometrija i karcinom
Žene s očuvanom maternicom koje su prethodno liječene samim estrogenima, prije početka liječenja lijekom Vagirux treba pažljivo pregledati kako bi se isključila hiperstimulacija ili zloćudne bolesti endometrija.

U žena s očuvanom maternicom primjena sistemskih estrogena tijekom dužeg razdoblja povećava rizik od hiperplazije endometrija i karcinoma. Kod vaginalno primijenjenih lijekova koji sadrže estrogen, kao što je Vagirux, a čija sistemska izloženost estrogenu ostaje unutar normalnog postmenopauzalnog raspona, ne preporučuje se dodavanje progestagena.

Tijekom liječenja estradiol 10 mikrograma tabletama za rodnicu, može doći do manjeg stupnja sistemske apsorpcije u nekih bolesnica, osobito tijekom prva dva tjedna kada se lijek primjenjuje jednom dnevno. Međutim, prosječne razine koncentracije E2 u plazmi ($C_{ave(0-24)}$) u svim promatranim danima ostale su unutar normalnog postmenopauzalnog raspona u svih ispitanica (vidjeti dio 5.2).

Endometrijska sigurnost dugotrajne (dulje od godinu dana) ili opetovane uporabe estrogena primijenjenog lokalno u rodnicu je neizvjesna. Stoga se, kod ponovne primjene, potrebno najmanje jednom godišnje napraviti procjenu liječenja, s posebnim naglaskom na bilo koje simptome hiperplazije endometrija ili karcinoma.

U pravilu se estrogenska zamjenska terapija ne smije propisivati dulje od jedne godine, a da se ne provede ponovni fizikalni pregled, uključujući i ginekološki pregled. Ako se pojavi krvarenje ili točkasto krvarenje u bilo koje vrijeme tijekom terapije, mora se ispitati razlog tome, pri čemu će možda biti potrebna biopsija endometrija, kako bi se isključile zloćudne bolesti endometrija. Ženu se mora savjetovati da se obrati svom liječniku u slučaju da se pojavi krvarenje ili točkasto krvarenje tijekom liječenja lijekom Vagirux.

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

Stimulacija samim estrogenima može dovesti do premaligne ili maligne transformacije u rezidualnim žarištima endometrioze. Stoga je oprez potreban kad se ovaj lijek koristi u žena u kojih je učinjena histerektomija zbog endometrioze, posebice ako im je dijagnosticirana rezidualna endometrioza.

Sljedeći rizici povezani su sa ***sistemskim*** HNL-om i primjenjivi su u manjoj mjeri kod vaginalno primijenjenih lijekova koji sadrže estrogen, a čija sistemska izloženost estrogenu ostaje unutar normalnog postmenopauzalnog raspona. Međutim, treba ih razmotriti u slučaju dugotrajne ili ponovljene primjene ovog lijeka.

Rak dojke
Epidemiološki dokazi iz velike metaanalize ne upućuju na porast rizika od raka dojke kod žena bez anamneze raka dojke, a koje su primjenjivale nisku dozu estrogena za vaginalnu primjenu. Nije poznato potiču li niske doze estrogena za vaginalnu primjenu ponovnu pojavu raka dojke.

Rak jajnika
Rak jajnika mnogo je rjeđi od raka dojke.
Epidemiološki dokazi na osnovi velike meta-analize ukazuju na blago povećani rizik u žena koje uzimaju sistemsko hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) koje sadrži samo estrogen, što postaje vidljivo unutar 5 godina uporabe, dok se rizik s vremenom smanjuje nakon prestanka liječenja.

Venska tromboembolija
Sistemski HNL je povezan sa 1,3 do 3 puta većim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini uzimanja HNL-a nego kasnije (vidjeti dio 4.8).

Bolesnice s dijagnosticiranim trombofilijskim stanjima imaju povećan rizik od VTE, a HNL može pridonijeti tom riziku. Stoga je HNL kontraindiciran u tih bolesnica (vidjeti dio 4.3).
Opće poznati faktori rizika za VTE uključuju uzimanje estrogena, stariju dob, veću operaciju, dugotrajnu nepokretnost, pretilost (ITM > 30 kg/m^2), trudnoću/razdoblje nakon porođaja, sistemski eritemski lupus (SLE) i rak. Nema usklađenog mišljenja o mogućoj ulozi varikoznih vena na razvoj VTE.

Kao i u svih bolesnika nakon operacije treba razmotriti profilaktičke mjere kako bi se spriječila VTE nakon operacije. Kad se očekuje dugotrajna nepokretnost nakon elektivnog operacijskog zahvata, preporučuje se privremeni prekid HNL-a 4 do 6 tjedana prije operacije. Liječenje se ne smije ponovno početi sve dok žena ne bude potpuno pokretna.

Ženama koje u osobnoj anamnezi nemaju VTE, ali imaju srodnika prvog stupnja koji je imao trombozu u mlađoj dobi, može se ponuditi probir nakon pomnog savjetovanja vezanog za ograničenja probira (samo dio trombofilijskih poremećaja utvrđen je tijekom probira).

Ako je identificiran trombofilijski poremećaj uz trombozu u članova obitelji ili je poremećaj težak (primjerice deficijencija antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija poremećaja) HNL je kontraindiciran.

U žena koje već primaju kronično liječenje antikoagulansima potrebna je pomna procjena koristi i rizika primjene HNL-a.

Ako VTE nastupi nakon početka terapije, uzimanje lijeka mora se prekinuti. Bolesnicama se mora reći da se odmah jave liječniku čim postanu svjesne mogućih tromboembolijskih simptoma (primjerice, bolno oticanje nogu, iznenadna bol u prsištu, dispneja).

Koronarna arterijska bolest (KAB)
Podaci iz randomiziranih, kontroliranih ispitivanja nisu pokazali povećan rizik za KAB u histerektomiranih žena koje su koristile ***sistemsku*** terapiju samo estrogenima.

Ishemijski moždani udar

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

Sistemska terapija samo estrogenima povezana je s do 1,5 puta većim porastom rizika od ishemijskog moždanog udara. Relativni rizik se ne mijenja sa starosnom dobi ni s vremenom proteklim od menopauze. Međutim, budući da je osnovni rizik od moždanog udara snažno ovisan o dobi, ukupni rizik od moždanog udara u žena koje uzimaju HNL povećat će se s dobi (vidjeti dio 4.8).

Ostala stanja
Estrogeni mogu izazvati zadržavanje tekućine pa se stoga bolesnice s oštećenom srčanom ili bubrežnom funkcijom mora pomno nadzirati.

Žene s prethodno utvrđenom hipertrigliceridemijom mora se pomno pratiti tijekom liječenja nadomjescima estrogena ili tijekom hormonske nadomjesne terapije, jer su uz estrogensku terapiju u tom stanju zabilježeni rijetki slučajevi velikog povećanja razine triglicerida u plazmi, što je dovelo do pankreatitisa.

Egzogeni estrogeni mogu izazvati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Estrogeni povećavaju razinu globulina koji veže tiroksin (TBG), što dovodi do povećanih razina ukupnih hormona štitnjače u cirkulaciji (mjerenih kao jod vezan za protein (PBI)), razina T4 (izmjerenog u koloni ili radioimunološkim testom) ili razina T3 (izmjerenog radioimunološkim testom). Smanjuje se vezanje T3 na smolu, što odražava povišeni TBG. Koncentracije slobodnog T4 i slobodnog T3 ostaju nepromijenjene. Ostali vezni proteini u serumu mogu biti povišeni, tj. globulin koji veže kortikoide (CBG) i globulin koji veže spolne hormone (SHBG), što dovodi do povećanih razina kortikosteroida odnosno spolnih steroida u cirkulaciji. Koncentracije slobodnih ili biološki aktivnih hormona ostaju nepromijenjene. Ostali proteini plazme mogu biti povišeni (supstrat angiotenzinogen/renin, alfa-1-antitripsin, ceruloplazmin).

Minimalna sistemska apsorpcija estradiola pri lokalnoj primjeni u rodnicu (vidjeti dio 5.2) će vjerojatno rezultirati manje izraženim učinkom na vezne proteine u plazmi nego pri uzimanju sistemskih hormona. Primjena HNL-a ne poboljšava kognitivnu funkciju. Postoje stanoviti dokazi iz WHI ispitivanja za povećani rizik od vjerojatne demencije u žena koje započnu uzimati kontinuirano kombinirano ili samo estrogensko HNL nakon dobi od 65 godina.

Aplikator za rodnicu može uzrokovati manju lokalnu ozljedu, posebice u žena s ozbiljnom vaginalnom atrofijom.

Dokazi o rizicima povezanima s HNL-om u liječenju prijevremene menopauze su ograničeni. Ipak, zbog niske razine apsolutnog rizika u mlađih žena, omjer koristi i rizika za te žene može biti povoljniji nego u starijih žena.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog vaginalne primjene i minimalne sistemske apsorpcije, malo je vjerojatno da će s lijekom Vagirux nastupiti bilo koja klinički značajna interakcija lijekova. Međutim, treba razmotriti interakcije s drugim lokalno primijenjenim vaginalnim liječenjima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Vagirux nije indiciran tijekom trudnoće. Ako se trudnoća dogodi tijekom liječenja lijekom Vagirux, liječenje se mora smjesta prekinuti. Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških ispitivanja važnih za nenamjernu izloženost fetusa estrogenima nisu ukazali na teratogeni ili fetotoksični učinak.

Dojenje
Vagirux nije indiciran tijekom dojenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

Nema poznatih učinaka.

4.8 Nuspojave

Štetni događaji iz kliničkih ispitivanja:
U kliničkim ispitivanjima liječeno je više od 673 bolesnice s estradiol 10 mikrograma tabletama za rodnicu, uključujući više od 497 bolesnica liječenih u trajanju do 52 tjedna.
U kliničkom ispitivanju lijeka Vagirux u trajanju od 6 tjedana u kojem je sudjelovalo ukupno 430 bolesnica potvrđen je profil štetnih događaja poznat iz početnih kliničkih ispitivanja. Štetni događaji povezani s estrogenom, kao što su bol u dojkama, periferni edem i postmenopauzalna krvarenja, prijavljeni su uz terapiju estradiol 10 mikrograma tabletama za rodnicu s vrlo niskom stopom učestalosti, slično kao za placebo. Ali ako se pojave, najvjerojatnije će biti prisutni samo na početku liječenja.

Dolje su navedeni štetni događaji opaženi s većom učestalošću u bolesnica liječenih estradiol 10 mikrograma tabletama za rodnicu u usporedbi s placebom, a koji su vjerojatno povezani s liječenjem.

Klasifikacija organskih sustava	**Često** **≥ 1/100 i < 1/10**	**Manje često** **≥ 1/1000 i < 1/100**
Infekcije i infestacije		Vulvovaginalna gljivična infekcija
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	
Krvožilni poremećaji		Valunzi Hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu	Mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Krvarenje iz rodnice, iscjedak iz rodnice ili nelagoda u rodnici	
Pretrage		Povećanje tjelesne težine

Iskustva iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet:
Uz prethodno navedene nuspojave na lijek, dolje navedene nuspojave prijavljene su spontano u bolesnica koje su liječene estradiol 10 mikrograma tabletama za rodnicu i smatra se da je njihova povezanost s liječenjem moguća. Učestalosti dolje navedenih nuspojava ne mogu se odrediti jer su prijavljivane dobrovoljno u populacije nepoznate veličine.

- dobroćudne i zloćudne novotvorine neodređene (uključujući ciste i polipe): rak dojke, rak endometrija
- poremećaji imunološkog sustava: generalizirane reakcije preosjetljivosti (primjerice, anafilaktička reakcija/šok)
- poremećaji metabolizma i prehrane: zadržavanje tekućine
- psihijatrijski poremećaji: nesanica
- poremećaji živčanog sustava: pogoršanje migrene
- krvožilni poremećaji: duboka venska tromboza
- poremećaji probavnog sustava: proljev

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

- poremećaji kože i potkožnog tkiva: svrbež, osip, urtikarija
- poremećaji reproduktivnog sustava i dojki: hiperplazija endometrija, vulvovaginalna bol[1], genitalni svrbež
- opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: reakcija na mjestu primjene[2], lijek je bez učinka, ozljeda povezana s pomagalom[3]

Ostale nuspojave prijavljene su pri sistemskom estrogen/progestagen liječenju. Kako se procjene rizika temelje na izloženosti sistemskom liječenju nije poznato kako se te procjene odnose na lokalno liječenje:

- bolest žučnoga mjehura
- poremećaji kože i potkožnog tkiva: kloazma, multiformni eritem, nodozni eritem, vaskularna purpura
- vjerojatna demencija nakon dobi od 65 godina (vidjeti dio 4.4).

Učinci skupine povezani sa sistemskim HNL-om

Sljedeći rizici povezani su sa sistemskim *HNL-om i primjenjivi su u manjoj mjeri kod vaginalno primijenjenih lijekova koji sadrže estrogen, a čija sistemska izloženost estrogenu ostaje unutar normalnog postmenopauzalnog raspona.*

Rak jajnika

Uporaba *sistemskog* HNL povezuje se s blago povećanim rizikom od dijagnoze raka jajnika (vidjeti dio 4.4).

Meta-analiza 52 epidemiološka ispitivanja ukazala je na povećani rizik od nastanka raka jajnika u žena koje trenutno primaju sistemski HNL u usporedbi sa ženama koje nikada nisu primale HNL (RR 1,43, 95% CI, 1,31-1,56). U žena u dobi od 50 do 54 godine koje su primale HNL tijekom 5 godina to rezultira otprilike jednim dodatnim slučajem na 2000 korisnica. U žena u dobi od 50 do 54 godine koje ne primaju HNL, otprilike dvjema ženama od 2000 bit će dijagnosticiran rak jajnika u razdoblju od 5 godina.

Rizik od venske tromboembolije

Sistemski HNL je povezan sa 1,3 do 3 puta većim relativnim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), odnosno duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini primjene HNL-a (vidjeti dio 4.4). Rezultati WHI ispitivanja prikazani su niže:

WHI ispitivanja - dodatni rizik od VTE tijekom 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	**Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina**	**Omjer rizika i 95% CI**	**Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL**
Samo peroralni estrogen*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

*Ispitivanje u žena bez maternice.

Rizik od ishemijskog moždanog udara

Primjena *sistemskog* HNL-a povezana je s do 1,5 puta većim relativnim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Rizik od hemoragijskog moždanog udara nije povećan tijekom uzimanja HNL-a.

Ovaj relativni rizik nije ovisan o dobi ili trajanju primjene, ali početni rizik snažno ovisi o dobi. Ukupan rizik od moždanog udara u žena koje uzimaju HNL povećat će se s dobi (vidjeti dio 4.4).

[1] Uključujući vulvovaginalni osjećaj pečenja

[2] Lokalne alergijske reakcije koje uključuju vulvovaginalni eritem, genitalni eritem, vulvovaginalni osip, genitalni osip

[3] Manja lokalna ozljeda uzrokovana intravaginalnim aplikatorom

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

WHI ispitivanja kombinacija - dodatni rizik od ishemijskog moždanog udara* tijekom 5 godina primjene

Raspon dobi (godine)	Incidencija na 1000 žena u skupini koja je primala placebo tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95% CI	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su koristile HNL tijekom 5 godina
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

* Nije napravljena razlika između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Vagirux je namijenjen primjeni u rodnicu, a doza estradiola je vrlo niska pa predoziranje nije izgledno. Ako pak do njega dođe, liječenje treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: prirodni i polusintetski estrogeni, čisti. ATK oznaka: G03CA03.

Djelatna tvar, sintetski 17β-estradiol, kemijski je i biološki jednak endogenom humanom estradiolu.

Endogeni 17β-estradiol inducira i održava primarna i sekundarna ženska spolna obilježja. Biološki učinak 17β-estradiola odvija se putem brojnih specifičnih estrogenskih receptora. Kompleks steroidnih receptora veže se za DNK stanice i potiče sintezu specifičnih proteina.

Sazrijevanje vaginalnog epitela ovisi o estrogenima. Estrogeni povećavaju broj površinskih i intermedijarnih stanica i smanjuju broj bazalnih stanica u vaginalnom brisu.

Estrogeni održavaju pH u rodnici unutar normalnog raspona (4,5), što pospješuje normalnu bakterijsku floru.

Liječenje vaginalnih simptoma nedostatka estrogena: vaginalno primijenjen estrogen ublažava simptome vaginalne atrofije uslijed nedostatka estrogena kod žena u postmenopauzi.

Dvostruko slijepo, randomizirano, paralelno, placebom kontrolirano, multicentrično ispitivanje u trajanju od 12 mjeseci provedeno je kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost estradiol 10 mikrograma tableta za rodnicu u liječenju simptoma vaginalne atrofije u postmenopauzi.

Nakon 12 tjedana liječenja estradiol 10 mikrograma tabletama za rodnicu promjena početne vrijednosti u usporedbi s placebom, pokazala je značajna poboljšanja u tri primarne mjere ishoda: indeks sazrijevanja rodnice i vrijednosti, normalizacija pH vrijednosti rodnice i olakšanje umjerenih/težih urogenitalnih simptoma koje su ispitanice smatrale najneugodnijima.

Sigurnost primjene estradiol 10 mikrograma tableta za rodnicu na endometrij ocjenjena je u gore navedenom ispitivanju te u drugom otvorenom, multicentričnom ispitivanju. Ukupno 386 žena podvrgnuto je biopsiji endometrija na početku i na kraju liječenja koje je trajalo 52 tjedna. Stopa incidencije hiperplazije i/ili karcinoma bila je 0,52% (95% CI 0,06%, 1,86%), što ukazuje da rizik nije povećan.

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

Placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 6 tjedana s estradiol 10 mikrograma tabletama za rodnicu potvrdilo je značajna poboljšanja vrijednosti sazrijevanja rodnice i normalizacije pH vrijednosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Estrogeni se dobro apsorbiraju kroz kožu, sluznicu i probavni trakt. Nakon primjene u rodnicu estradiol se apsorbira izbjegavajući metabolizam prvoga prolaska.

Kako bi se procijenio opseg sistemske apsorpcije estradiola iz estradiol 10 mikrograma tableta za rodnicu, provedeno je jednocentrično, randomizirano, otvoreno, višedozno, paralelno ispitivanje u trajanju od 12 tjedana. Ispitanice su bile randomizirane u omjeru 1:1 te im je bilo davano 10 mikrograma ili 25 mikrograma estradiol tableta za rodnicu. Mjerene su razine estradiola (E2), estrona (E1) i estron sulfata (E1S) u plazmi. AUC(0-24) za razinu E2 u plazmi se povećao gotovo proporcionalno nakon primjene tableta za rodnicu od 10 mikrograma i 25 mikrograma estradiol tableta za rodnicu. AUC(0-24) je uputio na više razine sistemskog estradiola za 10 mikrograma E2 tableta u odnosu na početne razine na dan 1, 14 i 83 liječenja, što je bilo statistički značajno na dan 1 i 14 (Tablica 1). Međutim, prosječne koncentracije E2 u plazmi (Cave(0-24)) u svim promatranim danima ostale su unutar normalnog postmenopauzalnog raspona u svih ispitanica. Podaci od dana 82 i 83, pokazali su da tijekom terapije održavanja dva puta tjedno ne dolazi do kumulativnog učinka u usporedbi s početnim vrijednostima.

Tablica 1 vrijednosti farmakokinetičkih parametara koncentracije estradiola (E2) u plazmi: estradiol 10 mikrograma tablete za rodnicu

	$AUC_{(0-24)}$ pg·h/mL (geom. srednja vrijednost)	$C_{ave\ (0-24)}$ pg/mL (geom. srednja vrijednost)
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

Razine estrona i estron sulfata zabilježene nakon 12 tjedana primjene estradiol 10 mikrograma tableta za rodnicu nisu prešle početne razine, odnosno nije bilo zamijećeno nakupljanje estrona ili estron sulfata.

Daljnje 14-dnevno farmakokinetičko ispitivanje s lijekom Vagiruxom potvrdilo je ove rezultate.

Distribucija
Distribucija egzogenih estrogena slična je onoj kod endogenih estrogena. Estrogeni se široko distribuiraju u tijelu i općenito su nađeni u većim koncentracijama u ciljnim organima za spolne hormone. Estrogeni cirkuliraju u krvi većinom vezani za globulin koji veže spolne hormone (SHBG) i albumin.

Biotransformacija
Egzogeni estrogeni metaboliziraju se na isti način kao i endogeni estrogeni. Metabolička transformacija se uglavnom odvija u jetri. Estradiol se reverzibilno konvertira u estron, a oba mogu biti konvertirana u estriol, koji je glavni metabolit koje se izlučuje urinom. U žena u postmenopauzi, značajan dio cirkulirajućih estrogena nalazi se u obliku konjugiranih sulfata, posebice estron sulfata, koji služi kao cirkulirajući spremnik za stvaranje aktivnijih estrogena.

Eliminacija
Estradiol, estron i estriol izlučuju se mokraćom zajedno s konjugatima glukuronida i sulfata.

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

Posebne skupine bolesnika
Opseg sistemske apsorpcije estradiola tijekom liječenja lijekom estradiol 10 mikrograma tablete za rodnicu evaluiran je samo u žena u postmenopauzi, u dobi 60 – 70 godina (srednja vrijednost dobi 65,4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

17β-estradiol dobro je poznata tvar. Neklinička ispitivanja nisu dala dodatne podatke važne za kliničku sigurnost osim onih već uključenih u druge dijelove Sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:
hipromeloza
laktoza hidrat
kukuruzni škrob
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:
hipromeloza
makrogol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte blistere u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vagirux 10 mikrograma tablete za rodnicu pakirane su u blister pakiranje od PVC / PVDC / aluminija. Blister se pakira u kartonske kutije u pratnji s odvojenim aplikatorom zapečaćenim u foliji.

Veličine pakiranja:
18 ili 24 tableta za rodnicu s jednim aplikatorom u svakoj kutiji.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Očekuje se da će 17β-estradiol predstavljati rizik za vodena staništa, osobito za populaciju riba.
Pogledajte odjeljak 4.2 za upute o čišćenju i zbrinjavanju uređaja za aplikator.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-853360202

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. listopada 2020.
Datum obnove odobrenja: 16. travnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07.07.2026.

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO