

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vagirux 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet voor vaginaal gebruik bevat estradiolhemihydraat overeenkomend met 10 microgram estradiol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet voor vaginaal gebruik.

Witte, ronde, filmomhulde tabletten, met “E” gedrukt in reliëf aan één zijde. De diameter van de tablet is ongeveer 6 mm.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van vaginale atrofie als gevolg van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Vagirux kan worden gebruikt door vrouwen met of zonder intacte uterus.

#### Dosering

Vaginale infecties moeten behandeld worden vóór aanvang van de Vagirux-therapie.

De behandeling kan op iedere gewenste dag worden gestart.

#### *Begindosering*

Eén tablet voor vaginaal gebruik per dag gedurende twee weken.

#### *Onderhoudsdosering*

Eén tablet voor vaginaal gebruik tweemaal per week.

Voor de aanvang en het onderhouden van de behandeling van postmenopauzale symptomen dient de laagste effectieve dosis voor de kortst mogelijke duur te worden gebruikt (zie ook rubriek 4.4).

Het wordt niet aanbevolen om aan oestrogeenproducten voor vaginale toediening, waarvan de systemische blootstelling aan het oestrogeen *binnen* het normale postmenopauzale bereik blijft, zoals bij Vagirux, een progestageen toe te voegen (zie rubriek 4.4 “Endometriumhyperplasie en –carcinoom”).

Als een dosis is vergeten, moet deze worden gebruikt zodra de patiënte dit ontdekt. Een dubbele dosis moet worden voorkomen.

#### Wijze van toediening

Vagirux wordt intravaginaal ingebracht als een lokale oestrogeentherapie, met behulp van een applicator.

#### Hoe Vagirux toe te dienen:

1. De applicator moet worden verwijderd uit de verzegelingsfolie.
2. Terwijl u het buisje vasthoudt, moet de plunjer van de applicator worden getrokken totdat deze tot stilstand komt. Eén tablet voor vaginaal gebruik moet stevig in de houder (brede kant) van de applicatorbuis worden geplaatst.
3. De applicator moet voorzichtig in de vagina worden ingebracht tot het punt waarop enige weerstand wordt gevoeld (8-10 cm).
4. Om de tablet voor vaginaal gebruik los te maken, moet de plunjer tot aan stilstand worden ingedrukt. De tablet zal direct aan de wand van de vagina blijven plakken. Ze zal er niet uitvallen als de patiënt opstaat of loopt.
5. Na elk gebruik, voorafgaand aan een volgend gebruik, moet de applicator worden gereinigd. Zowel de buis als de plunjer moeten worden gereinigd met een milde zeep en grondig worden afgespoeld met warm leidingwater. Zowel de buis als de plunjer moeten aan de lucht worden gedroogd op een schoon oppervlak (bijv. keukenpapier).
6. De applicator moet worden gebruikt totdat de verpakking leeg is (18 of 24 keer). Daarna moet deze worden weggegooid bij het huishoudelijk afval.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Aanwezigheid, verleden of verdenking van borstkanker;
- Aanwezigheid, verleden of verdenking van oestrogeengevoelige kwaadaardige tumoren (bijv. endometriumcarcinoom);
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld;
- Onbehandelde hyperplasie van het endometrium;
- Verleden van of actieve veneuze trombo-embolieën (diep-veneuze trombose, longembolie);
- Aanwezigheid van een trombofiele aandoening (bijv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombine deficiëntie, zie rubriek 4.4);
- Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (bijv. angina, myocardinfarct);
- Acute leveraandoening, of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Porfyrie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen dient een behandeling met hormoonsubstitutie (HST) alleen gestart te worden als deze symptomen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. In alle gevallen dient er periodiek, op zijn minst jaarlijks, een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's van de HST gemaakt te worden en de behandeling dient alleen te worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen de risico's.

#### Medisch onderzoek/follow-up

Voordat met HST wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familie-anamnese) worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch en borstsonderzoek) dient plaats te vinden op geleide van de anamnese, de contra-indicaties en de waarschuwingen. Tijdens de behandelingsperiode worden regelmatige controles aanbevolen waarvan de frequentie en aard individueel wordt aangepast. Vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan haar borsten zij de arts of verpleegkundige moet raadplegen (zie "Borstkanker" hieronder). Periodiek onderzoek van de borsten, met inbegrip van beeldvormende technieken zoals mammografie, dient te worden uitgevoerd conform de geldende richtlijnen, hierbij rekening houdend met de medische behoefte van de individuele vrouw.

Het farmacokinetisch profiel van Vagirux toont aan dat er zeer weinig systemische absorptie is van estradiol gedurende de behandeling (zie rubriek 5.2.). Echter, omdat Vagirux een HST product is, dient het volgende in acht te worden genomen, met name bij langdurig of herhaald gebruik van dit product.

#### Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

Indien één van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte nauwlettend gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen zouden kunnen terugkeren of verergeren tijdens behandeling met oestrogeen, in het bijzonder bij:

- Leiomyomen (uteriene fibromen) of endometriose;
- Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder);
- Risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren, bijvoorbeeld borstkanker bij eerstegraadsfamilielid;
- Hypertensie;
- Leveraandoeningen (bijvoorbeeld leveradenoom);
- Diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen ;
- Cholelithiasis;
- Migraine of (ernstige) hoofdpijn;
- Systemische lupus erythematosus;
- Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder);
- Epilepsie;
- Astma;
- Otosclerose.

Het farmacokinetisch profiel van Vagirux toont aan dat er zeer weinig absorptie is van estradiol gedurende behandeling (zie rubriek 5.2). Hierdoor is het opnieuw optreden of de verergering van bovengenoemde aandoeningen minder waarschijnlijk dan bij systemische oestrogeenbehandeling.

#### Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken

Therapie dient onmiddellijk gestaakt te worden indien er een contra-indicatie is ontdekt en in de volgende situaties:

- Geelzucht of verslechtering van de leverfuncties;
- Significante stijging van de bloeddruk;
- Het voor het eerst optreden van migraine-achtige hoofdpijn;
- Zwangerschap.

#### Endometriumhyperplasie en –carcinoom

Vrouwen met een intacte uterus die eerder zijn behandeld met oestrogeenmonotherapie moeten extra zorgvuldig worden onderzocht om overstimulatie/maligniteit van het endometrium uit te sluiten, voordat wordt gestart met een behandeling met Vagirux.

Bij vrouwen met een intacte uterus is het risico op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom verhoogd wanneer er over een langere periode alleen systemische oestrogenen worden toegediend. Het wordt niet aanbevolen om aan oestrogeenproducten voor vaginale toediening, waarvan de systemische blootstelling aan oestrogeen binnen het normale postmenopauzale bereik blijft, zoals bij Vagirux, een progestageen toe te voegen.

Tijdens behandeling met 10 microgram estradiol tabletten voor vaginaal gebruik kan een kleine mate van systemische absorptie optreden in sommige patiënten, met name gedurende de eerste twee weken van éénmaal daagse toediening. Echter, gemiddelde E2-concentraties ( $C_{\text{gemid } 0-24}$ ) tijdens alle geëvalueerde dagen bleven binnen de normale postmenopauzale waarden in alle patiënten (zie rubriek 5.2).

De endometriale veiligheid van langdurig (langer dan een jaar) of herhaaldelijk gebruik van lokaal, vaginaal toegediend oestrogeen is onzeker. Daarom moet de behandeling, als deze wordt herhaald,

minstens jaarlijks worden geëvalueerd met speciale aandacht voor symptomen van endometriumhyperplasie of – carcinoom.

In het algemeen geldt dat oestrogensuppletie therapie niet langer dan één jaar moet worden voorgeschreven zonder dat opnieuw een lichamelijk, inclusief gynaecologisch, onderzoek wordt gedaan. Als er doorbraakbloedingen of spotting voorkomen op enig moment gedurende de behandeling, dient de oorzaak te worden onderzocht. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie nodig is om een maligniteit van het endometrium uit te kunnen sluiten. De patiënte moet worden geadviseerd contact op te nemen met haar arts in geval er bloedingen of spotting optreden tijdens de behandeling met Vagirux.

Oestrogeenmonotherapie kan leiden tot premaligne of maligne transformatie in achtergebleven endometriosehaarden. Om deze reden is voorzichtigheid geboden wanneer dit product wordt gebruikt bij vrouwen die vanwege endometriose een hysterectomie hebben ondergaan, vooral indien bekend is dat er nog endometriosehaarden aanwezig zijn.

De volgende risico's zijn geassocieerd met systemische HST en gelden in mindere mate voor oestrogeenproducten voor vaginale toediening waarbij de systemische blootstelling aan het oestrogeen binnen het normale postmenopauzale bereik blijft. Echter, deze risico's moeten overwogen worden in het geval van langdurig of herhaald gebruik van dit product.

#### Borstkanker

Uitkomsten van een grote meta-analyse van epidemiologische onderzoeken suggereren dat het gebruik van een lage dosering vaginaal toegediend oestrogeen het risico op mammacarcinoom niet verhoogd bij vrouwen zonder voorgeschiedenis van mammacarcinoom. Het risico op recidief mammacarcinoom bij vrouwen met een voorgeschiedenis van mammacarcinoom is niet bekend.

#### Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan borstkanker.

Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeenmonotherapie als systemische HST gebruiken, hetgeen zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling.

#### Veneuze trombo-embolieën

Systemische HST wordt geassocieerd met een 1,3 tot 3 maal hoger risico op het ontstaan van een veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen op diep-veneuze trombose of longembolie. De kans hierop is groter tijdens het eerste jaar van HST-behandeling dan daarna (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een bekende trombofiele status hebben een verhoogd risico op VTE en HST kan het risico verder verhogen. HST is derhalve gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Algemene risicofactoren voor het optreden van VTE zijn het gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), zwangerschap/periode postpartum, systemische lupus erythematosus (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varicose bij VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiënten dienen na chirurgie voorzorgsmaatregelen te worden genomen om VTE te voorkomen. Als na electieve chirurgie langdurige immobilisatie volgt, wordt aanbevolen om 4 tot 6 weken daarvoor met HST te stoppen en pas te hervatten als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.

Vrouwen zonder een voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een geschiedenis van trombose op jonge leeftijd, zouden een screening aangeboden kunnen krijgen na een zorgvuldige voorlichting met betrekking tot de beperkingen van een dergelijke screening (slechts een deel van de trombofiele aandoeningen wordt bij een screening geïdentificeerd).

Als er een trombofiele aandoening is geïdentificeerd die bij familieleden gepaard gaat met trombose of als de aandoening "ernstig" is (bijv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C- deficiënties of een combinatie van aandoeningen), is HST gecontraïndiceerd.

Bij vrouwen die reeds chronisch met antistollingstherapie behandeld worden, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de behandeling met HST gemaakt te worden.

In geval zich een VTE ontwikkelt na het instellen van de therapie, dient de toediening van de medicatie gestaakt te worden. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact met hun arts moeten opnemen wanneer potentieel trombo-embolische symptomen optreden (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

#### Coronaire vaatziekten

In gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen verhoogd risico op coronaire vaatziekten gevonden bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en systemische oestrogeenmonotherapie gebruikten.

#### Ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)

Systemische oestrogeenmonotherapie wordt geassocieerd met een tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch cardiovasculair accident. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of met de tijd na de menopauze. Echter, omdat het absolute risico op een cerebrovasculair accident (CVA) in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op een CVA bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met het ouder worden (zie rubriek 4.8).

#### Overige aandoeningen

Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken, om die reden moeten patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie zorgvuldig worden geobserveerd.

Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden gedurende oestrogeensuppletie of hormoonsuppletie therapie, omdat in zeldzame gevallen oestrogeentherapie bij vrouwen met deze afwijking heeft geleid tot een sterke stijging van de plasma triglyceriden met pancreatitis tot gevolg.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

Oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroïdbindend globuline (TBG), dat leidt tot een toename van het totaal circulerend schildklierhormoon, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI), T4-spiegels (door kolom of RIA (radio-immunoassay) of T3-spiegels (RIA). De T3-resine opname neemt af ten gevolge van de gestegen TBG spiegels. De vrije T3- en T4-waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook in het serum verhoogd zijn, namelijk het corticoïdbindend globuline (CBG) en het sekshormoonbindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensinorenine substraat, alpha-1-antitrypsine, ceruloplasmine).

De minimale systemische absorptie van estradiol bij lokale vaginale toediening (zie rubriek 5.2) resulteert waarschijnlijk in een minder uitgesproken effect op plasmabindende eiwitten dan bij systemische hormonen. HST verbetert de cognitieve functies niet. Uit de WHI-studie kwamen er enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die met een behandeling van combinatiepreparaten of oestrogeenpreparaten zijn gestart op een leeftijd van boven de 65 jaar.

De intravaginale applicator kan in geringe mate lokaal trauma veroorzaken, met name bij vrouwen met ernstige vaginale atrofie.

Bewijs betreffende de risico's geassocieerd met HST bij de behandeling van premature menopauze is beperkt. Echter, vanwege het absolute lage risico bij jongere vrouwen is de balans werkzaamheid- risico mogelijk positiever bij deze vrouwen dan bij oudere vrouwen.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vanwege de vaginale toediening en de minimale systemische absorptie is het onwaarschijnlijk dat enige klinisch relevante geneesmiddelinteracties zullen optreden met Vagirux. Echter, interacties met andere lokaal toegediende vaginale behandelingen moeten worden overwogen.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Vagirux is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Indien tijdens behandeling met Vagirux zwangerschap optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden beëindigd. Tot dusver tonen de resultaten van de meeste epidemiologische studies die relevant zijn voor beoordeling van effecten van onbedoelde foetale blootstelling aan oestrogenen geen teratogeen of foetotoxisch risico aan.

##### Borstvoeding

Vagirux is niet geïndiceerd tijdens de borstvoeding.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Geen beïnvloeding bekend.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies:

Er zijn in klinische studies meer dan 673 patiëntes behandeld met estradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik, waarvan meer dan 497 patiëntes tot 52 weken werden behandeld. Een klinisch onderzoek van 6 weken met Vagirux, waarbij in totaal 430 patiënten betrokken waren, bevestigde het uit de eerste klinische onderzoeken bekende bijwerkingenprofiel. Oestrogeengerelateerde bijwerkingen met estradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik, zoals pijnlijke borsten, perifeer oedeem en postmenopauzale bloedingen, zijn gemeld in zeer lage frequenties, vergelijkbaar met placebo. Als zij optreden, treden zij meestal alleen op in het begin van de behandeling.

Hieronder vindt u de waargenomen bijwerkingen met een hogere frequentie bij patiënten behandeld met estradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik vergeleken met placebo en die mogelijk samenhangen met de behandeling.

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Vaak ≥1/100 ; &lt;1/10</b>	<b>Soms ≥1/1.000 ; &lt;1/100</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Vulvovaginale schimmelinfectie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Opvliegers Verhoogde bloeddruk
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Buikpijn	Misselijkheid
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Uitslag
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Vaginale bloedingen, vaginale afscheiding of onaangenaam gevoel in de vagina	
<b>Onderzoeken</b>		Gewichtstoename

##### Post-marketingervaring:

Naast de bovengenoemde bijwerkingen zijn de onderstaande bijwerkingen spontaan gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met estradiol 25 microgram tabletten voor vaginaal gebruik, waarbij

er mogelijk een causaal verband is. De frequentie van deze spontane bijwerkingen is zeer zelden (<1/10.000 patiëntjaren).

- Benigne, maligne en niet-gespecificeerde neoplasmata (incl. cysten en poliepen): borstkanker, endometriumcarcinoom;
- Immuunsysteemaandoeningen: gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylactische reactie/shock);
- Voedings- en stofwisselingsstoornissen: vochtretentie;
- Psychische stoornissen: slapeloosheid;
- Zenuwstelselaandoeningen: verergerde migraine;
- Bloedvataandoeningen: diep-veneuze trombose;
- Maagdarmsstelselaandoeningen: diarree;
- Huid- en onderhuidaandoeningen: urticaria, erythemateuze uitslag, jeukende uitslag, jeuk in het genitale gebied;
- Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: endometriumhyperplasie, vaginale irritatie, vaginale pijn, vaginisme, vaginale ulceraties;
- Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: geneesmiddel werkt niet;
- Onderzoeken: gewichtstoename, verhoogd oestrogeen in het bloed.

Andere bijwerkingen zijn gemeld in relatie tot systemische oestrogeen/progestageen-behandeling. Aangezien risico-inschattingen zijn gemaakt op basis van systemische blootstelling, is het niet bekend hoe deze gelden voor lokale behandelingen:

- Galblaasaandoeningen;
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura;
- Mogelijke dementie na de leeftijd van 65 jaar (zie rubriek 4.4).

#### Klasse-effecten in verband met systemische HST

*De volgende risico's worden geassocieerd met systemische HST en gelden in mindere mate voor oestrogeenproducten voor vaginale toediening waarbij de systemische blootstelling aan oestrogeen binnen het normale postmenopauzale bereik blijft.*

#### Ovariumcarcinoom

Gebruik van systemische HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die systemische HST gebruikten in vergelijking tot vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR (relatieve risico) 1,43; 95% BI (betrouwbaarheidsinterval) 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die gedurende vijf jaar HST hebben gebruikt, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2.000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen er ongeveer 2 per 2.000 de diagnose ovariumcarcinoom in een periode van 5 jaar.

#### Risico op veneuze trombo-embolie

Systemische HST wordt geassocieerd met een 1,3-3-maal hoger relatief risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diep-veneuze trombose of longembolieën. De kans hierop is groter in het eerste jaar van HST-behandeling (zie rubriek 4.4). De resultaten van de WHI studies worden hieronder weergegeven:

#### **WHI studies – extra risico op VTE gedurende 5 jaar gebruik**

<b>Leeftijdsgroep (jaar)</b>	<b>Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar*</b>	<b>Relatieve risico en 95% betrouwbaarheidsinterval (BI)</b>	<b>Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters</b>
<b>Orale oestrogeenmonotherapie*</b>			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

\* Studie in vrouwen zonder uterus

### Risico op een ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van *systemische* HST wordt geassocieerd met een tot 1,5-maal verhoogd relatief risico op een ischemisch cerebrovasculair accident. Het risico op een hemorrhagisch cerebrovasculair accident is niet verhoogd gedurende het gebruik van HST.

Dit relatieve risico is niet afhankelijk van de leeftijd of de gebruiksduur, maar omdat het risico in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, neemt het risico op een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van HST over het algemeen toe met het toenemen van de leeftijd (zie rubriek 4.4).

### **Gecombineerde WHI studies – extra risico op een ischemisch cerebrovasculair accident\* gedurende 5 jaar gebruik**

<b>Leeftijdsgroep (jaar)</b>	<b>Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over een periode van 5 jaar</b>	<b>Relatief risico en 95% betrouwbaarheidsinterval (BI)</b>	<b>Extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% betrouwbaarheidsinterval (BI))</b>
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\* Er werd geen onderscheid gemaakt tussen een ischemisch en haemorrhagisch cerebrovasculair accident.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Vagirux is bedoeld voor intravaginaal gebruik en de dosering van estradiol is zeer laag. Een overdosis is daarom niet aannemelijk, maar als deze optreedt, is de behandeling symptomatisch.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Natuurlijke en semi-synthetische oestrogenen, enkelvoudig. ATC-code: G03CA03

De werkzame stof, synthetisch 17 $\beta$ -estradiol, is chemisch en biologisch identiek aan het endogene humane estradiol.

Endogeen 17 $\beta$ -estradiol geeft de aanzet tot de primaire en secundaire vrouwelijke seksuele eigenschappen en houdt deze in stand. Het biologische effect van 17 $\beta$ -estradiol wordt teweeggebracht door een aantal specifieke oestrogenreceptoren. Het steroïd-receptorcomplex wordt gebonden aan het DNA van de cel en veroorzaakt een synthese van specifieke eiwitten.

De rijping van het vaginale epitheel is afhankelijk van oestrogenen. Oestrogenen verhogen het aantal oppervlakkige en tussenliggende cellen en verlagen het aantal basale cellen in een vaginaal uitstrijkje.

Oestrogenen houden de vaginale pH rond de normale waarde (4,5), wat de normale bacteriële flora verbetert.



Behandeling van vaginale oestrogeendeficiëntie-symptomen: vaginaal aangebracht oestrogeen verlicht de symptomen van vaginale atrofie die het gevolg is van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen.

Er is een 12 maanden durend dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd multicenter-onderzoek met parallelgroep uitgevoerd naar de werkzaamheid en veiligheid van estradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik bij de behandeling van symptomen van postmenopauzale vaginale atrofie.

Na 12 weken behandeling met estradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik vertoonde de verandering t.o.v. baseline, in vergelijking met placebo-behandeling, significante verbeteringen in de drie primaire eindpunten: vaginale rijpingsindex en -waarde, normalisering van vaginale pH en vermindering van de matige/ernstige urogenitale symptomen die door de proefpersonen als het hinderlijkst werden beschouwd.

De endometriale veiligheid van estradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik werd beoordeeld bij het bovengenoemde onderzoek en bij een tweede, open-label, multicenter onderzoek. In totaal ondergingen 386 vrouwen endometriumbiopsie aan het begin en aan het eind van 52 weken behandeling. De incidentie van hyperplasie en/of carcinoom was 0,52% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,06%, 1,86%), wat niet op een verhoogd risico wijst.

Een 6 weken durende placebogecontroleerde studie met estradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik bevestigde een significante verbetering van de vaginale rijpingswaarde en een normalisering van de pH-waarde.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Oestrogenen worden goed geabsorbeerd door de huid, de slijmvliezen en het maagdarmkanaal. Na vaginale toediening wordt estradiol geabsorbeerd, waardoor first-pass-metabolisme wordt ondervangen.

Er is een 12-weken durend monocentrisch, gerandomiseerd, open-labelonderzoek met parallelgroep en meerdere doses uitgevoerd om de mate van systemische absorptie van estradiol te beoordelen van een estradiol 10 microgram tablet voor vaginaal gebruik. Proefpersonen kregen via randomisatie (1:1) ofwel een 10 microgram ofwel een 25 microgram estradiol tablet voor vaginaal gebruik toegewezen. De plasmaconcentratie van estradiol (E2), oestron (E1) en oestrone-sulfaat (E1S) werd vastgesteld. De  $AUC_{(0-24)}$  voor plasmaconcentraties van E2 nam bijna evenredig toe na de toediening van 10 microgram en 25 microgram estradiol tablet voor vaginaal gebruik. De  $AUC_{(0-24)}$  wees op hogere systemische estradiolconcentraties voor de 10 microgram E2 tablet in vergelijking met baseline op behandelingsdag 1, 14 en 83, wat statistisch significant was op dag 1 en 14 (Tabel 1). De gemiddelde plasmaconcentraties voor E2 ( $C_{\text{gemid (0-24)}}$ ) bleven op alle beoordeelde dagen echter binnen het normale postmenopauzale bereik bij alle proefpersonen. Vergeleken met baseline wijzen de gegevens van dag 82 en 83 erop dat er geen cumulatief effect optreedt tijdens tweemaal wekelijkse onderhoudstherapie.

**Tabel 1 Waarden van PK-parameters van plasmaconcentraties van estradiol (E2): estradiol 10 microgram tablet voor vaginaal gebruik**

	$AUC_{(0-24)}$ pg·u/ml (geom. gemid.)	$C_{\text{gem (0-24)}}$ pg/ml (geom. gemid.)
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

De concentratie oestron en oestransulfaat na 12 weken toediening van estradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik was niet hoger dan de baselineconcentraties, wat wil zeggen dat er geen ophoping van oestron of oestransulfaat werd waargenomen.

Een verdere 14-daagse farmacokinetische studie met Vagirux bevestigde deze resultaten.

#### Distributie

De distributie van exogene oestrogenen is vergelijkbaar met die van endogene oestrogenen. Oestrogenen zijn sterk verspreid in het lichaam en worden doorgaans in hogere concentraties aangetroffen in de doelorganen van de geslachtshormonen. De in het bloed circulerende oestrogenen zijn voor het merendeel gebonden aan sekshormoonbindend globuline (SHBG) en albumine.

#### Biotransformatie

Exogene oestrogenen worden op dezelfde wijze gemetaboliseerd als endogene oestrogenen. De metabole omzettingen vinden voornamelijk in de lever plaats. Estradiol wordt reversibel omgezet in oestron, en beide stoffen kunnen worden omgezet in estriol, wat de belangrijkste urinaire metaboliet is. Bij postmenopauzale vrouwen bestaat een aanzienlijk deel van de circulerende oestrogenen als sulfaatconjugaten, met name oestransulfaat, wat dient als circulerend reservoir voor de vorming van actievere oestrogenen.

#### Eliminatie

Estradiol, oestron en estriol worden samen met glucuronide en sulfaatconjugaten uitgescheiden in de urine.

#### Speciale patiëntengroepen

De mate van systemische absorptie van estradiol tijdens behandeling met estradiol 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik is alleen beoordeeld bij postmenopauzale vrouwen in de leeftijd van 60-70 (gemiddelde leeftijd 65,4).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

17 $\beta$ -estradiol is een bekende stof. Niet-klinische studies leverden geen aanvullende gegevens van belang voor de klinische veiligheid op naast de gegevens die al zijn vermeld in andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken (SmPC).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern:*

Hypromellose  
Lactosemonohydraat  
Maïszetmeel  
Magnesiumstearaat

#### *Filmomhulling:*

Hypromellose  
Macrogol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren, ter bescherming tegen licht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Vagirux 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik zijn verpakt in PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen. De blisterverpakkingen zijn verpakt in kartonnen dozen, vergezeld van een applicator die afzonderlijk in folie is verpakt.

Verpakkingsgroottes:

18 of 24 tabletten voor vaginaal gebruik met 1 applicator in elke doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

17 $\beta$ -estradiol is naar verwachting risicovol voor het aquatisch milieu, met name voor de vispopulatie. Zie rubriek 4.2 voor instructies voor het reinigen en verwijderen van de applicator.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
H-1103 Boedapest  
Hongarije

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Vagirux 10 microgram tabletten voor vaginaal gebruik

RVG 124964

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 oktober 2020

Datum van verlenging : 2 juli 2025

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek: 9: 17 januari 2025