

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vagiflux 10 μικρογραμμάρια κολπικά δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε κολπικό δισκίο περιέχει οιστραδιόλη ημιυδρική ισοδύναμη με 10 μικρογραμμάρια οιστραδιόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κολπικό δισκίο.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο στρογγυλά δισκία λευκού χρώματος με έκτυπη την ένδειξη “E” στη μία πλευρά. Η διάμετρος του δισκίου είναι περίπου 6 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της κολπικής ατροφίας λόγω ανεπάρκειας οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (βλέπε παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Vagiflux μπορεί να χρησιμοποιείται σε γυναίκες με ή χωρίς ακέραια μήτρα.

#### Δοσολογία

Οι κολπικές λοιμώξεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Vagiflux.

Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει οποιαδήποτε ημέρα είναι βολική.

#### *Αρχική δόση*

Ένα κολπικό δισκίο ημερησίως για δύο εβδομάδες.

#### *Δόση συντήρησης*

Ένα κολπικό δισκίο δύο φορές την εβδομάδα.

Σε ό,τι αφορά την έναρξη και τη συνέχιση της θεραπείας των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για την πλέον μικρή διάρκεια (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Για προϊόντα οιστρογόνου κολπικής εφαρμογής όπως το Vagiflux, στα οποία η συστηματική έκθεση σε οιστρογόνο παραμένει εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών για εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν συνιστάται η προσθήκη προγεσταγόνου (βλέπε παράγραφο 4.4 «Υπερπλασία και καρκίνος του ενδομητρίου»).

Εάν παραληφθεί μια δόση, πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί η ασθενής. Η λήψη διπλής δόσης θα πρέπει να αποφεύγεται.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Vagiflux εφαρμόζεται ενδοκολπικά ως τοπική οιστρογονική θεραπεία με τη χρήση εφαρμοστή.

### Τρόπος χορήγησης του Vagiflux:

1. Ο εφαρμοστής πρέπει να αφαιρεθεί από τη συσκευασία.
2. Ενώ κρατάτε το σωληνάριο, το έμβολο του εφαρμοστή πρέπει να τραβηχτεί μέχρι τέρμα. Ένα κολπικό δισκίο θα πρέπει να τοποθετηθεί σταθερά μέσα στην υποδοχή (πλατύ άκρο) του σωλήνα εφαρμογής.
3. Ο εφαρμοστής θα πρέπει να εισαχθεί προσεκτικά μέσα στον κόλπο μέχρι να συναντήσει κάποια αντίσταση (8-10 cm).
4. Για να απελευθερώσετε το κολπικό δισκίο, το έμβολο θα πρέπει να πιεστεί μέχρι να σταματήσει.  
Το δισκίο θα προσκολληθεί αμέσως στο κολπικό τοίχωμα. Δεν θα πέσει εάν η ασθενής σηκωθεί όρθια ή περπατήσει.
5. Μετά από κάθε χρήση, πριν από την επόμενη χρήση, η συσκευή εφαρμογής θα πρέπει να καθαρίζεται. Τόσο το σωληνάριο όσο και το έμβολο θα πρέπει να καθαρίζονται με ήπιο σαπούνι και να ξεπλένονται με ζεστό νερό βρύσης. Τόσο το σωληνάριο όσο και το έμβολο θα πρέπει να στεγνώνουν στον αέρα σε καθαρή επιφάνεια (π.χ. χάρτινη πετσέτα).
6. Η συσκευή εφαρμογής θα πρέπει να χρησιμοποιείται μέχρι να αδειάσει η συσκευασία (18 ή 24 φορές). Στη συνέχεια, θα πρέπει να απορρίπτεται στα οικιακά απορρίματα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Διαγνωσμένος καρκίνος του μαστού, ιστορικό καρκίνου του μαστού ή υποψία καρκίνου του μαστού
- Διαγνωσμένοι οιστρογονοεξαρτώμενοι κακοήθεις όγκοι, ιστορικό οιστρογονοεξαρτώμενων κακοήθων όγκων ή υποψία ύπαρξής τους (π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου)
- Αδιάγνωστη κολπική αιμορραγία
- Υπερπλασία του ενδομητρίου που δεν έχει αντιμετωπισθεί θεραπευτικά
- Ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής ή ενεργός φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή)
- Γνωστές θρομβοφιλικές διαταραχές (π.χ. ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S, ή αντιθρομβίνης, βλέπε παράγραφο 4.4)
- Ενεργός ή πρόσφατη αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος (π.χ. στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου)
- Οξεία ηπατοπάθεια ή ιστορικό ηπατοπάθειας, εφόσον τα αποτελέσματα από τις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα
- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Πορφυρία.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Σε ό,τι αφορά την αντιμετώπιση των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) θα πρέπει να ξεκινά μόνο σε περίπτωση που τα συμπτώματα επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής. Σε κάθε περίπτωση, οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά τουλάχιστον μία φορά το χρόνο και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων

### Ιατρική εξέταση/Παρακολούθηση

Πριν από την έναρξη ή επανεκκίνηση της ορμονικής θεραπείας, πρέπει να λαμβάνεται ολοκληρωμένο ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό. Η φυσική εξέταση (όπου περιλαμβάνεται εξέταση της πυελικής χώρας και των μαστών) θα πρέπει να έχει ως γνώμονα το ιατρικό ιστορικό του ασθενή, καθώς και τις αντενδείξεις και τις προειδοποιήσεις κατά τη χρήση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται να διεξάγονται περιοδικοί έλεγχοι, η συχνότητα και η φύση των οποίων θα εξαρτώνται από την κατάσταση της εκάστοτε γυναίκας. Οι γυναίκες πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν στον γιατρό ή στον νοσηλευτή τους οποιεσδήποτε αλλαγές παρατηρούν στους μαστούς τους (βλέπε παρακάτω “Καρκίνος του μαστού”). Οι παρακλινικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων αυτών που διενεργούνται με κατάλληλα εργαλεία απεικόνισης, π.χ. μαστογραφία, πρέπει να διενεργούνται σύμφωνα με τις ισχύουσες αποδεκτές πρακτικές ελέγχου, τροποποιούμενες ανάλογα με τις κλινικές

ανάγκες του ατόμου.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ του Vagiflux δείχνει ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρατηρείται πολύ χαμηλή συστηματική απορρόφηση της οιστραδιόλης (βλέπε παράγραφο 5.2), ωστόσο, καθώς πρόκειται για προϊόν θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα, ειδικά για τη μακροχρόνια ή επαναλαμβανόμενη χρήση αυτού του προϊόντος.

#### Καταστάσεις, που γρήζουν επίβλεψη

Εάν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις υφίσταται, έχει συμβεί κατά το παρελθόν και/ή έχει επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια κύησης ή προηγούμενης ορμονικής θεραπείας, η ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι αυτές οι καταστάσεις ενδέχεται να υποτροπιάσουν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια θεραπείας με οιστρογόνα, και συγκεκριμένα:

- Λειομύωμα (ινώματα της μήτρας) ή ενδομητρίωση
- Παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές διαταραχές (βλέπε παρακάτω)
- Παράγοντες κινδύνου για οιστρογονοεξαρτώμενους όγκους, π.χ. κληρονομικότητα 1<sup>ου</sup> βαθμού για καρκίνο του μαστού
- Υπέρταση
- Ηπατικές διαταραχές (π.χ. ηπατικό αδένωμα)
- Σακχαρώδης διαβήτης με ή χωρίς αγγειακές επιπλοκές
- Χολολιθίαση
- Ημικρανία ή (σοβαρή) κεφαλαλγία
- Συστημικός ερυθματώδης λύκος
- Ιστορικό υπερπλασίας του ενδομητρίου (βλέπε παρακάτω)
- Επιληψία
- Άσθμα
- Ωτοσκλήρυνση.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ του Vagiflux καταδεικνύει ότι υπάρχει πολύ χαμηλή απορρόφηση οιστραδιόλης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.2). Εξαιτίας αυτού, η υποτροπή ή η επιδείνωση των προαναφερόμενων παθήσεων φαίνεται λιγότερο πιθανή απ'ότι με την συστηματική θεραπεία με οιστρογόνα.

#### Λόγοι άμεσης διακοπής της θεραπείας

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν εντοπιστεί αντένδειξη, καθώς και στις παρακάτω καταστάσεις:

- Ίκτερος ή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας
- Σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Πρωτοεμφανιζόμενη κεφαλαλγία τύπου ημικρανίας
- Κύηση.

#### Υπερπλασία και καρκίνος του ενδομητρίου

Οι γυναίκες με ανέπαφη μήτρα που έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία με μεμονωμένα οιστρογόνα θα πρέπει να εξετάζονται με ιδιαίτερη προσοχή για τον αποκλεισμό του κινδύνου υπερδιέγερσης/κακοήθειας του ενδομητρίου πριν από την έναρξη της θεραπείας με Vagiflux.

Σε γυναίκες με ανέπαφη μήτρα ο κίνδυνος εμφάνισης υπερπλασίας και καρκίνου του ενδομητρίου είναι αυξημένος όταν χορηγείται συστηματική μονοθεραπεία με οιστρογόνα για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα. Για προϊόντα οιστρογόνων κολπικής εφαρμογής στα οποία η συστηματική έκθεση στα οιστρογόνα παραμένει εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όπως το Vagiflux, δεν συνιστάται η προσθήκη προγεσταγόνου.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κολπικά δισκία οιστραδιόλης 10 μικρογραμμαρίων, ενδέχεται να σημειωθεί μικρός βαθμός συστηματικής απορρόφησης σε ορισμένες ασθενείς, ειδικά κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες χορήγησης εφάπαξ ημερησίως. Ωστόσο, οι μέσες συγκεντρώσεις E2 στο πλάσμα (C<sub>ave (0-24)</sub>) σε όλες τις ημέρες αξιολόγησης παρέμειναν εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών για εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σε όλες τις ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η ασφάλεια του ενδομητρίου μετά από μακροχρόνια χορήγηση (άνω του ενός έτους) ή επαναλαμβανόμενη χρήση οιστρογόνων μέσω τοπικής κολπικής εφαρμογής είναι αμφίβολη. Συνεπώς,

εάν επαναλαμβάνεται, η θεραπεία πρέπει να επανεξετάζεται τουλάχιστον μια φορά ετησίως, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή σε οποιοδήποτε συμπτώματα υπερπλασίας ή καρκίνου του ενδομητρίου

Γενικά, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν πρέπει να συνταγογραφείται για περισσότερο από ένα έτος χωρίς να πραγματοποιείται νέα σωματική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της γυναικολογικής. Εάν παρατηρηθεί αιμορραγία ή κηλίδες αίματος σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να διερευνηθεί η αιτιολογία, που μπορεί να περιλαμβάνει και βιοψία του ενδομητρίου, για να αποκλειστεί τυχόν κακοήθεια του ενδομητρίου. Σε περίπτωση αιμορραγίας ή εμφάνισης κηλίδων αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vagifex η γυναίκα πρέπει να επικοινωνεί με τον γιατρό της.

Η διέγερση που προκαλείται από μονοθεραπεία οιστρογόνων ενδέχεται να οδηγήσει σε προκακοήθειες ή κακοήθειες αλλαγές σε υπολειπόμενη εστία ενδομητρίωσης. Συνεπώς, ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται κατά τη χρήση του συγκεκριμένου προϊόντος σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή λόγω ενδομητρίωσης, ιδίως εάν είναι γνωστό ότι πάσχουν από υπολειπόμενη ενδομητρίωση.

Με τη χρήση συστημικής θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης έχουν συσχετισθεί οι ακόλουθοι κίνδυνοι και ισχύουν σε μικρότερο βαθμό για προϊόντα οιστρογόνων κολπικής εφαρμογής στα οποία η συστηματική έκθεση στα οιστρογόνα παραμένει εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, οι εν λόγω κίνδυνοι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε περίπτωση μακροχρόνιας ή επανειλημμένης χρήσης του προϊόντος.

#### Καρκίνος του μαστού

Επιδημιολογικά στοιχεία από μια μεγάλη μετα-ανάλυση υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού σε γυναίκες χωρίς ιστορικό καρκίνου του μαστού που λαμβάνουν χαμηλή δόση οιστρογόνων από τον κόλπο. Δεν είναι γνωστό εάν η χαμηλή δόση κολπικών οιστρογόνων διεγείρει την υποτροπή του καρκίνου του μαστού.

#### Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι πολύ πιο σπάνιος από τον καρκίνο του μαστού.

Επιδημιολογικά στοιχεία από μια μεγάλη μετα-ανάλυση υποδηλώνουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο σε γυναίκες που λαμβάνουν συστηματική HRT μόνο οιστρογόνων, ο οποίος γίνεται εμφανής εντός 5 ετών από τη χρήση και μειώνεται με την πάροδο του χρόνου μετά τη διακοπή.

#### Φλεβική θρομβοεμβολή

Η συστηματική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής, π.χ. εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής, υψηλότερο κατά 1,3-3 φορές. Τέτοια συμβάματα είναι πιο πιθανόν να σημειωθούν εντός του πρώτου έτους θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης παρά αργότερα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς με γνωστή θρομβοφιλία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ενδέχεται να συμβάλλει σε αυτόν τον κίνδυνο. Ως εκ τούτου, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αντενδείκνυται σε αυτές τις ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.3). Στους γενικώς αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής περιλαμβάνεται η χρήση οιστρογόνων, η μεγαλύτερη ηλικία, οι μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, η παρατεταμένη ακινησία, η παχυσαρκία ( $\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$ ), η κύηση/λοχεία, ο συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος και ο καρκίνος. Δεν υπάρχει συναίνεση μεταξύ των ερευνητών σχετικά με τον δυνητικό ρόλο των κίρσοειδών φλεβών στη φλεβική θρομβοεμβολή.

Όπως και σε όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης προφυλακτικών μέτρων προκειμένου να αποτραπεί η εκδήλωση φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση. Εάν μετά από εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις αναμένεται παρατεταμένη ακινησία, συνιστάται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης 4 έως 6 εβδομάδες πριν από την επέμβαση. Η θεραπεία δεν πρέπει να επαναχορηγείται έως ότου η γυναίκα ανακτήσει πλήρως την κινητικότητά της.

Στις γυναίκες που δεν έχουν ατομικό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής αλλά έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με ιστορικό θρόμβωσης σε νεαρή ηλικία, μπορεί να προταθεί ο προληπτικός έλεγχος μετά από προσεκτική συμβουλευτική ως προς τους περιορισμούς του (μόνο ένα μέρος των θρομβοφιλικών ανωμαλιών αναγνωρίζονται με τον προληπτικό έλεγχο).

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αντενδείκνυται σε περίπτωση εντοπισμού θρομβοφιλικής βλάβης που διαχωρίζεται με θρόμβωση κάποιου εκ των μελών της οικογενείας ή εάν η εν λόγω βλάβη είναι «σοβαρή» (π.χ. ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης S ή πρωτεΐνης C ή συνδυασμός ανεπαρκειών).

Για τις γυναίκες που λαμβάνουν ήδη χρόνια αντιπηκτική θεραπεία απαιτείται προσεκτική εξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Εάν η φλεβική θρομβοεμβολή εμφανιστεί μετά την έναρξη της θεραπείας, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακοπεί. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ώστε να επικοινωνούν αμέσως με τον γιατρό τους μόλις αντιληφθούν κάποιο δυνητικό θρομβοεμβολικό σύμπτωμα (π.χ. επώδυνο οίδημα ποδιού, αιφνίδιος πόνος στον θώρακα, δύσπνοια).

#### Στεφανιαία νόσος

Τυχαίοποιημένα ελεγχόμενα δεδομένα δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή και λαμβάνουν συστηματική θεραπεία μόνο με οιστρογόνα.

#### Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Η συστηματική μονοθεραπεία με οιστρογόνα συνδέεται με αύξηση έως 1,5 φορές του κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Ο σχετικός κίνδυνος δεν μεταβάλλεται με την ηλικία ή τον χρόνο που παρήλθε από την εμμηνόπαυση. Ωστόσο, καθώς ο αρχικός κίνδυνος εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία, ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στις γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αυξάνεται με την ηλικία (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Λοιπές παθήσεις

Τα οιστρογόνα ενδέχεται να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών, και συνεπώς οι ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Οι γυναίκες με προϋπάρχουσα υπερτριγλυκεριδαιμία πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης οιστρογόνων ή ορμονικής υποκατάστασης, καθώς υπάρχουν σπάνιες αναφορές για άτομα με τη συγκεκριμένη πάθηση όπου η θεραπεία με οιστρογόνα προκάλεσε μεγάλη αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα η οποία οδήγησε σε παγκρεατίτιδα.

Τα οιστρογόνα αυξάνουν τη θυρεοειδοδεσμευτική σφαιρίνη, με αποτέλεσμα την αύξηση των ολικών κυκλοφορούντων θυρεοειδικών ορμονών (όπως μετράται βάσει του συνδεδεμένου με πρωτεΐνη ιωδίου), των επιπέδων T4 (με ανοσολογικό προσδιορισμό στήλης ή με ανοσοδιαγνωστική μέθοδο με ακτινοβολία) ή των επιπέδων T3 (με ανοσοδιαγνωστική μέθοδο με ακτινοβολία). Η πρόσληψη της T3 με ρητίνη μειώνεται, κάτι που αντανακλά αύξηση της θυρεοειδοδεσμευτικής σφαιρίνης. Οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης T4 και της ελεύθερης T3 παραμένουν αμετάβλητες. Τα επίπεδα άλλων δεσμευτικών πρωτεϊνών ενδέχεται να είναι αυξημένα στον ορό, π.χ. η σφαιρίνη που δεσμεύει τα κορτικοειδή, η σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των κυκλοφορούντων κορτικοστεροειδών και των στεροειδών του φύλου, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις των ελεύθερων ή των βιολογικά δραστικών ορμονών δεν μεταβάλλονται. Ενδέχεται να αυξηθούν και άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος (υπόστρωμα αγγειοτενσίνης/ρενίνης, α-1-αντιθρυψίνη, σερούλοπλασμίνη).

Η ελάχιστη συστηματική απορρόφηση της οιστραδιόλης με τοπική κολπική χορήγηση (βλέπε παράγραφο 5.2) είναι πιθανό να οδηγήσει σε λιγότερο έντονες επιπτώσεις στις δεσμευτικές πρωτεΐνες του πλάσματος σε σχέση με τις συστηματικές ορμόνες.

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν βελτιώνει τη γνωστική λειτουργία. Υπάρχουν ορισμένες αποδείξεις από τη δοκιμή WHI σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο πιθανής άνοιας σε γυναίκες που

αρχίζουν τη χρήση συνεχούς συνδυασμένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης ή θεραπείας μόνο με οιστρογόνα μετά την ηλικία των 65 ετών.

Ο ενδοκολπικός εφαρμοστής ενδέχεται να προκαλέσει ήσσονος σημασίας τοπικό τραυματισμό, ιδίως σε γυναίκες με σοβαρή κολπική ατροφία.

Τα στοιχεία σχετικά με τους κινδύνους της λήψης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης για την αντιμετώπιση της πρόωρης εμμηνόπαυσης είναι περιορισμένα. Ωστόσο, εξαιτίας του χαμηλού επιπέδου απόλυτου κινδύνου σε νεότερες γυναίκες, η ισορροπία των οφελών και των κινδύνων γι' αυτές, ενδέχεται να είναι ευνοϊκότερη από ότι στις μεγαλύτερες γυναίκες.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Εξαιτίας της κολπικής χορήγησης και της ελάχιστης συστηματικής απορρόφησης, δεν είναι πιθανό να υπάρξουν οποιεσδήποτε κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με το Vagiflux. Ωστόσο, θα πρέπει να εξεταστούν οι αλληλεπιδράσεις με άλλες τοπικά εφαρμοσμένες κολπικές θεραπείες.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Το Vagiflux δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εάν κατά τη θεραπεία με Vagiflux, προκύψει κύηση, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως. Τα αποτελέσματα των περισσότερων επιδημιολογικών μελετών μέχρι σήμερα σχετικά με την τυχαία έκθεση του εμβρύου σε οιστρογόνα δεν δείχνουν τερατογόνο ή εμβρυοτοξική επίδραση.

##### Θηλασμός

Το Vagiflux δεν ενδείκνυται κατά τον θηλασμό.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Καμία γνωστή επίδραση.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Ανεπιθύμητα συμβάματα από κλινικές δοκιμές:

Περισσότερες από 673 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με κολπικά δισκία οιστραδιόλης 10 μικρογραμμαρίων σε κλινικές μελέτες, εκ των οποίων πάνω από 497 υποβλήθηκαν σε θεραπεία έως και 52 εβδομάδες. Μία κλινική δοκιμή 6 εβδομάδων με το Vagiflux, η οποία αφορούσε συνολικά 430 ασθενείς επιβεβαίωσε το προφίλ ανεπιθύμητων συμβαμάτων, γνωστό από τις αρχικές κλινικές δοκιμές. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητα συμβάματα αναφορικά με τα οιστρογόνα όπως μαστοδυνία, περιφερικό οίδημα και μετεμμηνοπαυσιακές αιμορραγίες με κολπικά δισκία οιστραδιόλης 10 μικρογραμμαρίων σε πολύ χαμηλά ποσοστά, παρόμοια με το εικονικό φάρμακο, αλλά εάν εμφανιστούν, πιθανότατα παρουσιάζονται μόνο στην αρχή της θεραπείας.

Τα ανεπιθύμητα συμβάματα που παρατηρήθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα στις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κολπικά δισκία οιστραδιόλης 10 μικρογραμμαρίων, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, και τα οποία πιθανώς σχετίζονται με τη θεραπεία παρουσιάζονται παρακάτω.

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Συχνές ≥1/100 έως &lt;1/10</b>	<b>Όχι συχνές ≥1/1.000 έως &lt;1/100</b>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>		Αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Κεφαλαλγία	
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>		Έξαψη Υπέρταση

Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος	Ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Κολπική αιμορραγία, κολπικές εκκρίσεις ή κολπική δυσφορία	
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση βάρους

#### Εμπειρία μετά από την χορήγηση άδειας κυκλοφορίας:

Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν παραπάνω, αυτές που παρουσιάζονται παρακάτω έχουν αναφερθεί αυθόρμητα για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κολπικά δισκία οιστραδιόλης 25 μικρογραμμαρίων και θεωρούνται ότι πιθανώς συνδέονται με τη θεραπεία. Η συχνότητα αναφοράς αυτών των αυθόρμητων ανεπιθύμητων ενεργειών είναι πολύ σπάνια (<1/10.000 ασθενής ανά έτος).

- Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες): καρκίνος μαστού, καρκίνος ενδομητρίου
- Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: γενικευμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία)
- Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: κατακράτηση υγρών
- Ψυχιατρικές διαταραχές: αϋπνία
- Διαταραχές του νευρικού συστήματος: επιδεινωθείσα ημικρανία
- Αγγειακές διαταραχές: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
- Διαταραχές του γαστρεντερικού: διάρροια
- Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: κνίδωση, ερυθματώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, κνησμός γεννητικών οργάνων
- Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού: υπερπλασία ενδομητρίου, κολπικός ερεθισμός, κολπικό άλγος, κολέοσπασμος, εξέλκωση κόλπου
- Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: αναποτελεσματικότητα φαρμάκου
- Παρακλινικές εξετάσεις: αύξηση βάρους, αυξημένα οιστρογόνα στο αίμα.

Σε ό,τι αφορά τη συστημική θεραπεία με συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου έχουν αναφερθεί και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Καθώς οι εκτιμήσεις κινδύνου διαμορφώθηκαν με βάση τη συστημική έκθεση δεν είναι γνωστό εάν ισχύουν για την τοπική θεραπεία

- Νόσος της χοληδόχου κύστεως
- Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: χλόασμα, πολύμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα, αγγειακή πορφύρα
- Πιθανή άνοια μετά την ηλικία των 65 ετών (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Επιδράσεις χαρακτηριστικές της συγκεκριμένης κατηγορίας που σχετίζονται με τη συστημική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Οι ακόλουθοι κίνδυνοι έχουν συσχετισθεί με τη χρήση συστημικής θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και ισχύουν σε μικρότερο βαθμό για προϊόντα οιστρογόνων κολπικής εφαρμογής στα οποία η συστημική έκθεση στα οιστρογόνα παραμένει εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

#### Καρκίνος των ωοθηκών

Η χρήση συστημικής θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο διάγνωσης καρκίνου των ωοθηκών (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μια μετα-ανάλυση από 52 επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες στις οποίες χορηγείται συστημική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε σύγκριση με τις γυναίκες στις οποίες δεν χορηγήθηκε ποτέ θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (αναλογία κινδύνου (ΑΚ) 1,43, 95% ΔΕ 1,31-1,56). Η χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης για 5 έτη σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών αντιστοιχεί σε περίπου 1 πρόσθετο περιστατικό ανά

2.000 ασθενείς. Για τις γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, περίπου 2 στις 2.000 γυναίκες θα διαγνωστούν με καρκίνο των ωοθηκών σε χρονικό διάστημα 5 ετών.

#### Κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής

Η *συστημική* θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης συσχετίζεται με σχετικό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής, π.χ. εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής, αυξημένο κατά 1,3-3 φορές. Η εμφάνιση ενός τέτοιου συμβάματος είναι περισσότερο πιθανή εντός του πρώτου χρόνου θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (βλέπε παράγραφο 4.4). Τα αποτελέσματα των μελετών WHI παρουσιάζονται παρακάτω:

Μελέτες WHI – Πρόσθετος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από 5 ετή χρήση

Ηλικιακό εύρος (έτη)	Συχνότητα εμφάνισης ανά 1.000 γυναίκες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου σε διάστημα 5 ετών	Αναλογία κινδύνου και 95% ΔΕ	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1.000 χρήστες ΘΟΥ
<b>Πόσιμη θεραπεία μόνο με οιστρογόνο*</b>			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

\* Μελέτη σε γυναίκες χωρίς μήτρα.

#### Κίνδυνος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Η χρήση *συστημικής* θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης συσχετίζεται με σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αυξημένο έως και κατά 1,5 φορές. Ο κίνδυνος αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου δεν αυξάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Ο εν λόγω σχετικός κίνδυνος δεν εξαρτάται από την ηλικία ή τη διάρκεια χρήσης, αλλά καθώς ο αρχικός κίνδυνος εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από την ηλικία, ο συνολικός κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αυξάνεται με την ηλικία (βλέπε Παράγραφο 4.4).

Συνδυασμένες μελέτες WHI – Πρόσθετος κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου\* σε διάστημα 5 ετούς χρήσης

Ηλικιακό εύρος (έτη)	Συχνότητα εμφάνισης ανά 1.000 γυναίκες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου σε διάστημα 5 ετών	Αναλογία κινδύνου και 95% ΔΕ	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1.000 χρήστες ΘΟΥ σε διάστημα 5 ετών
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

\* Δεν έγινε διάκριση μεταξύ ισχαιμικών και αιμορραγικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται:

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>



**Κύπρος**  
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Φαξ: + 357 22608649  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Το Vagrix προορίζεται για ενδοκολπική χρήση και η δόση της οιστραδιόλης είναι πολύ χαμηλή. Η υπερδοσολογία συνεπώς δεν είναι πιθανή, αλλά εάν συμβεί, η θεραπεία είναι συμπτωματική.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φυσικά και ημισυνθετικά οιστρογόνα, αμιγή, κωδικός ATC: G03CA03

Το δραστικό συστατικό, η συνθετική 17β-οιστραδιόλη είναι χημικά και βιολογικά όμοια με την ενδογενή ανθρώπινη οιστραδιόλη.

Η ενδογενής 17β-οιστραδιόλη επάγει και διατηρεί τα πρωτογενή και δευτερογενή χαρακτηριστικά της θηλυκής γεννητικής ορμόνης. Η βιολογική επίδραση της 17β-οιστραδιόλης πραγματοποιείται μέσω πολλών ειδικών υποδοχέων οιστρογόνων. Το σύμπλεγμα υποδοχέων στεροειδών συνδέεται στο DNA των κυττάρων και προκαλεί τη σύνθεση συγκεκριμένων πρωτεϊνών.

Η ωρίμανση του κολπικού επιθηλίου εξαρτάται από τα οιστρογόνα. Τα οιστρογόνα αυξάνουν τον αριθμό των επιφανειακών και ενδιάμεσων κυττάρων και μειώνουν τον αριθμό των βασικών κυττάρων στα κολπικά επιχρίσματα.

Τα οιστρογόνα διατηρούν το pH του κόλπου σε φυσιολογικά επίπεδα (4,5), γεγονός που ενισχύει τη φυσιολογική βακτηριακή χλωρίδα.

Θεραπεία των συμπτωμάτων της ανεπάρκειας κολπικών οιστρογόνων: η κολπική χορήγηση οιστρογόνου αμβλύνει τα συμπτώματα της κολπικής ατροφίας λόγω της οιστρογονικής ανεπάρκειας στις μετεμηνόπαυσιακές γυναίκες.

Πραγματοποιήθηκε μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων, διάρκειας 12 μηνών για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των κολπικών δισκίων οιστραδιόλης 10 μικρογραμμαρίων για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της μετεμηνόπαυσιακής κολπικής ατροφίας.

Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με κολπικά δισκία οιστραδιόλης 10 μικρογραμμαρίων, η αλλαγή από τις αρχικές τιμές, σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο παρουσίασε σημαντικές βελτιώσεις στα τρία πρωτεύοντα τελικά σημεία: στον δείκτη VMIV (Vaginal Maturation Index and Value), στην επαναφορά του κολπικού pH στα φυσιολογικά επίπεδα και στην ανακούφιση από τα μέτρια/σοβαρά ουρογεννητικά συμπτώματα, τα οποία οι συμμετέχουσες θεώρησαν ως πιο ενοχλητικά.

Η ασφάλεια του ενδομητρίου σε σχέση με τα κολπικά δισκία οιστραδιόλης 10 μικρογραμμαρίων αξιολογήθηκε στην προαναφερθείσα δοκιμή και σε μία δεύτερη, ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη. Συνολικά, 386 γυναίκες υποβλήθηκαν σε βιοψία ενδομητρίου στην αρχή και στο τέλος της θεραπείας 52 εβδομάδων. Η συχνότητα εμφάνισης της υπερπλασίας και/ή του καρκινώματος ήταν 0,52% (95% CI 0,06%, 1,86%) η οποία δεν καταδεικνύει αύξηση του κινδύνου.

Μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων με κολπικά δισκία οιστραδιόλης 10 μικρογραμμαρίων επιβεβαίωσε σημαντικές βελτιώσεις στον δείκτη κολπικής ωρίμανσης και την ομαλοποίηση της τιμής του pH.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Τα οιστρογόνα απορροφούνται από το δέρμα, τις βλεννογόνους και τη γαστρεντερική οδό. Μετά την κολπική χορήγηση, η οιστραδιόλη απορροφάται παρακάμπτοντας το μεταβολισμό πρώτης δόσου.

Πραγματοποιήθηκε μία μονοκεντρική, τυχαιοποιημένη, πολλαπλών δόσεων, ανοιχτή μελέτη παράλληλων ομάδων, διάρκειας 12 εβδομάδων, για την αξιολόγηση του βαθμού συστηματικής απορρόφησης της οιστραδιόλης μετά την χορήγηση ενός κολπικού δισκίου 10 μικρογραμμαρίων. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν κολπικά δισκία οιστραδιόλης 10 μικρογραμμαρίων ή 25 μικρογραμμαρίων. Τα επίπεδα οιστραδιόλης (E2), οιστρόνης (E1) και θειϊκής οιστρόνης (E1S) στο πλάσμα καθορίστηκαν. Τα επίπεδα E2 στο πλάσμα ( $AUC_{(0-24)}$ ) αυξήθηκαν ανάλογα μετά από τη χορήγηση κολπικού δισκίου οιστραδιόλης 10 μικρογραμμαρίων και 25 μικρογραμμαρίων. Η  $AUC_{(0-24)}$  υπέδειξε υψηλότερα επίπεδα συστηματικής οιστραδιόλης για το δισκίο E2 10 μικρογραμμαρίων συγκριτικά με την έναρξη στις ημέρες θεραπείας 1, 14 και 83, ενώ είναι στατιστικά σημαντικά στις ημέρες 1 και 14 (Πίνακας 1). Παρόλα αυτά, οι μέσες συγκεντρώσεις E2 στο πλάσμα ( $C_{ave(0-24)}$ ) σε όλες τις ημέρες αξιολόγησης παρέμειναν εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών για εμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε όλες τις συμμετέχουσες. Τα δεδομένα από τις ημέρες 82 και 83 συγκριτικά με αυτά της έναρξης καταδεικνύουν ότι δεν υπάρχουν αθροιστικές επιπτώσεις κατά την θεραπεία συντήρησης δύο φορές την εβδομάδα.

**Πίνακας 1 Τιμές φαρμακοκινητικών παραμέτρων στο πλάσμα από συγκεντρώσεις οιστραδιόλης (E2): κολπικό δισκίο οιστραδιόλης 10 μικρογραμμαρίων**

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

Τα επίπεδα οιστρόνης και θειϊκής οιστρόνης που παρατηρήθηκαν μετά από 12 εβδομάδες χορήγησης του κολπικού δισκίου οιστραδιόλης 10 μικρογραμμαρίων δεν υπερέβησαν τα επίπεδα της έναρξης, δηλ. δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση οιστρόνης ή θειϊκής οιστρόνης.

Μια επιπλέον φαρμακοκινητική μελέτη 14 ημερών με το Vagirux επιβεβαίωσε αυτά τα αποτελέσματα.

### Κατανομή

Η κατανομή των εξωγενών οιστρογόνων είναι παρόμοια με αυτή των ενδογενών οιστρογόνων. Τα οιστρογόνα κατανέμονται ευρέως στο σώμα και βρίσκονται γενικά σε υψηλότερες συγκεντρώσεις σε όργανα στόχους των ορμονών του φύλου. Τα οιστρογόνα κυκλοφορούν ευρέως στο αίμα δεσμευμένα στη σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG) και στην αλβουμίνη.

### Βιομετασχηματισμός

Τα εξωγενή οιστρογόνα μεταβολίζονται κατά τον ίδιο τρόπο με τα ενδογενή οιστρογόνα. Οι μεταβολικοί μετασχηματισμοί λαμβάνουν χώρα κυρίως στο ήπαρ. Η οιστραδιόλη μετατρέπεται αναστρέψιμα σε οιστρόνη, και αμφότερες μπορούν να μετατραπούν σε οιστριόλη, που αποτελεί τον κυριότερο μεταβολίτη στα ούρα. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ένα σημαντικό ποσοστό οιστρογόνων στην κυκλοφορία του αίματος βρίσκεται σε μορφή συζευγμένη με θειϊκές ομάδες, ιδίως

θεική οιστρονή, η οποία λειτουργεί ως απόθεμα για τον σχηματισμό πιο δραστικών οιστρογόνων.

#### Αποβολή

Η οιστραδιόλη, η οιστρονή και η οιστριόλη απεκκρίνονται στα ούρα, μαζί με μορφές συζευγμένες με γλυκουρονιδικές και θεικές ομάδες.

#### Ειδικές ομάδες ασθενών

Ο βαθμός της συστημικής απορρόφησης της οιστραδιόλης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κολπικά δισκία οιστραδιόλης 10 μικρογραμμαρίων έχει αξιολογηθεί σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 60-70 ετών (μέσος όρος ηλικίας 65,4) μόνο.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η 17β-οιστραδιόλη είναι μία ευρέως γνωστή ουσία. Οι μη κλινικές μελέτες δεν έδωσαν πρόσθετα δεδομένα σχετικά με την κλινική ασφάλεια, πέραν αυτών που περιλαμβάνονται ήδη σε άλλες παραγράφους της ΠΧΠ.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας δισκίου:*

Υπρομελλόζη

Λακτόζη μονοϋδρική

Άμυλο αραβοσίτου

Μαγνήσιο στεατικό

*Επικάλυψη με υμένιο:*

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα Vagiflux κολπικά δισκία 10 μικρογραμμαρίων είναι συσκευασμένα σε συσκευασίες κυψέλης PVC/PVDC/αλουμινίου.

Οι κυψέλες είναι συσκευασμένες σε χάρτινα κουτιά, τα οποία συνοδεύονται από εφαρμοστές ξεχωριστά σφραγισμένους σε φύλλο αλουμινίου.

Μεγέθη συσκευασίας:

18 ή 24 κολπικά δισκία με έναν εφαρμοστή σε κάθε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Η 17β-οιστραδιόλη αναμένεται να θέσει σε κίνδυνο το υδάτινο περιβάλλον, ιδιαίτερα τους ιχθυοπληθυσμούς.  
Βλέπε παράγραφο 4.2 για οδηγίες σχετικά με τον καθαρισμό και την απόρριψη του εφαρμοστή.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
Budapest H-1103  
Ουγγαρία

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ελλάδα :  
Κύπρος :

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ελλάδα:  
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

Κύπρος:  
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Ελλάδα:  
Κύπρος: