

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vagifem®
25 Mikrogramm Vaginaltabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Vaginaltablette enthält:

Estradiol-Hemihydrat entsprechend Estradiol 25 Mikrogramm.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginaltablette.

Weißer, bikonvexer Filmtablette mit der Prägung NOVO 279 auf einer Seite. Durchmesser: 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von vaginaler Atrophie, die durch Estrogenmangel bei postmenopausalen Frauen bedingt ist (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Frauen, die über 65 Jahre sind, vor.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Vagifem® wird als lokale Estrogentherapie mit Hilfe des Applikators intravaginal eingebracht.

Initiale Dosis:

1 Vaginaltablette täglich über zwei Wochen.

Erhaltungsdosis:

1 Vaginaltablette zweimal pro Woche.

Mit der Behandlung kann an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte diese so bald als möglich nachgeholt werden. Eine doppelte Dosis sollte aber vermieden werden.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Vagifem® kann sowohl bei Frauen mit intaktem wie auch ohne intakten Uterus angewendet werden. Bei Frauen mit intaktem Uterus ist eine Behandlung mit Gestagen nicht notwendig (siehe jedoch Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Endometriumhyperplasie und -krebs).

Vor Beginn der Therapie mit Vagifem® sollten vaginale Infektionen behandelt werden.

Art der Anwendung:

1. Die Blisterpackung am Kolbenende öffnen.
2. Den Applikator in die Vagina einführen, bis ein Widerstand bemerkt wird (8–10 cm).
3. Die Tablette freigeben, indem der Kolben gedrückt wird.
4. Den Applikator herausziehen und diesen entsorgen.

4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- bestehende oder frühere estrogenabhängige maligne Tumoren bzw. ein entsprechender Verdacht (z.B. Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z.B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel (siehe Abschnitt 4.4))
- bestehende oder frühere arterielle thromboembolische Erkrankungen (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankungen oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberfunktionstests nicht normalisiert haben
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine HRT sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen. Die Untersuchungen, einschließlich geeigneter bildgebender Verfahren, wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Das pharmakokinetische Profil von Vagifem® zeigt, dass es während der Behandlung zu einer sehr niedrigen systemischen Resorption von Estradiol (siehe Abschnitt 5.2) kommt; da es sich jedoch um ein Hormonprodukt für die Wechseljahre handelt, muss das Folgende in Betracht gezogen werden, insbesondere bei einer Langzeitbehandlung oder bei wiederholter Anwendung dieses Produkts.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden

Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der Estrogentherapie auftreten bzw. sich verschlechtern können:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z.B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z.B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Das pharmakokinetische Profil von Vagifem® zeigt, dass es während der Behandlung zu einer sehr niedrigen systemischen Resorption von Estradiol (siehe Abschnitt 5.2) kommt. Daher ist ein Wiederauftreten oder eine Verschlimmerung der oben erwähnten Beschwerden weniger wahrscheinlich als bei einer systemischen Estrogentherapie.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -krebs

Patientinnen mit intaktem Uterus und abnormalen Blutungen unbekannter Ursache oder Frauen mit intaktem Uterus, die mit oraler Estrogenmonotherapie behandelt wurden oder noch werden, sind vor Beginn einer Therapie mit Vagifem® sorgfältig zu untersuchen, um eine Hyperstimulation des Endometriums und ein Endometriumkarzinom auszuschließen.

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Endometriumhyperplasie- und -karzinomrisiko erhöht, wenn Estrogene alleine für längere Zeit angewendet werden. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung von Endometriumkrebs bei Anwenderinnen einer systemischen Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer zweifachen, bis zur zwölffachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis.

Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Endometriale Sicherheit bei einer Langzeitbehandlung (länger als ein Jahr) oder wiederholter Anwendung von lokalen vaginal verabreichten Estrogenen ist nicht gegeben. Daher sollte die Behandlung, falls sie wiederholt wird, mindestens einmal im Jahr mit besonderer Aufmerksamkeit auf jegliche Symptome von Endometriumhyperplasie oder -krebs überwacht werden.

In der Regel sollte eine systemische Estrogen-therapie nicht länger als ein Jahr verordnet werden, ohne dass eine weitere allgemeine und gynäkologische Untersuchung vorgenommen wird.

Falls Durchbruch- oder Schmierblutungen zu irgendeinem Zeitpunkt der Therapie auftreten, muss die Ursache ermittelt werden, und unter Umständen eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Der Frau sollte geraten werden, ihren Arzt zu kontaktieren, falls Durchbruch- oder Schmierblutungen bei der Behandlung mit Vagifem® auftreten.

Ungehinderte Estrogenstimulation kann zu einer prä-malignen oder malignen Transformation residueller Endometrioseherde führen. Daher ist Vorsicht geboten bei Frauen, bei denen aufgrund von Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde, insbesondere, falls residuale Endometrioseherde bekannt sind.

Risikoabschätzungen wurden auf Basis systemischer Exposition vorgenommen und es ist nicht bekannt, inwieweit diese für lokale Behandlungen zutreffen.

Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf ein insgesamt erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen anwenden, hin. Möglicherweise gilt dies auch bei HRT mit Estrogen-Monopreparaten.

Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben unter einer Estrogen-Monotherapie meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch wesentlich geringer war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen.

Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Brustdichte in der Mammographie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Risikoabschätzungen wurden auf Basis systemischer Exposition vorgenommen und es ist nicht bekannt, inwieweit diese für lokale Behandlungen zutreffen.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Die Langzeitanwendung (mindestens 5–10 Jahre) von Estrogen-Monozarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie war mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. Einige Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass die Langzeitanwendung einer kombinierten HRT ein vergleichbares oder geringfügig geringeres Risiko birgt (siehe Abschnitt 4.8).

Risikoabschätzungen wurden auf Basis systemischer Exposition vorgenommen und es ist nicht bekannt, inwieweit diese für lokale Behandlungen zutreffen.

Venöse Thromboembolien

Eine Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem 1,3–3fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer Hormonsubstitutionstherapie ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später.

Patienten mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine Hormonsubstitutionstherapie kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation getroffen werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden. (Es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen.)

Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der Therapie entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie so-

fort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Risikoabschätzungen wurden auf Basis systemischer Exposition vorgenommen und es ist nicht bekannt, inwieweit diese für lokale Behandlungen zutreffen.

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien, dass eine kombinierte HRT oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

In randomisierten kontrollierten Studien wurden keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie gefunden.

Risikoabschätzungen wurden auf Basis systemischer Exposition vorgenommen und es ist nicht bekannt, inwieweit diese für lokale Behandlungen zutreffen.

Ischämischer Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maße altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu.

Risikoabschätzungen wurden auf Basis systemischer Exposition vorgenommen und es ist nicht bekannt, inwieweit diese für lokale Behandlungen zutreffen.

Sonstige Erkrankungszustände

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogen-therapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Der Zusammenhang zwischen einer vorbestehenden Hypertriglyceridämie und einer niedrig dosierten, lokalen vaginalen Estrogen-therapie ist nicht nachgewiesen.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulin (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin

(CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Die minimale systemische Resorption von Estradiol bei lokaler vaginaler Verabreichung (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften) hat wahrscheinlich eine weniger stark ausgeprägte Wirkung auf Plasmaproteine als systemisch verabreichte Hormone.

Unter HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise aus der WHI-Studie auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlich kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Nach der Anwendung von hormonellen Substanzen, wie sie in Vagifem® enthalten sind, wurden in seltenen Fällen gutartige, in noch selteneren Fällen bösartige Lebertumore, die in Einzelfällen zu lebensbedrohlichen intra-abdominalen Blutungen führten, beobachtet. Falls heftige Oberbauchbeschwerden, eine Vergrößerung der Leber oder Anzeichen einer intra-abdominalen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

Der intravaginale Applikator kann leichte lokale Verletzungen verursachen, insbesondere bei Frauen mit stark ausgeprägter vaginaler Atrophie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da das Estrogen in Vagifem® vaginal verabreicht wird und aufgrund der sehr geringen Dosis von Estradiol, sind klinisch relevante, systemische Wechselwirkungen mit Vagifem® nicht zu erwarten.

Der Metabolismus der Estrogene kann jedoch durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene induzieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Vagifem® ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Vagifem® zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort beendet werden. Die meisten zurzeit vorliegenden epi-

demiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogenexposition des Fetus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit
Vagifem® ist während der Stillzeit nicht indiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Keine Auswirkungen bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus klinischen Studien:

Mehr als 640 Patientinnen wurden mit Vagifem® 25 µg in klinischen Studien behandelt, inklusive über 200 Patientinnen, die 28 bis zu 64 Wochen behandelt wurden. Bekannte Nebenwirkungen von Estrogenen, die häufiger in der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebogruppe aufgetreten sind, werden mit „häufig (≥ 1/100; < 1/10)“ angegeben. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Ausfluss und vaginale Beschwerden. Estrogenbezogene Nebenwirkungen wie Brustspannen, periphere Ödeme und postmenopausale Blutungen sind am Anfang einer Vagifem® 25 µg Behandlung am wahrscheinlichsten.

siehe Tabelle 1

Erfahrung nach Markteinführung:
Zusätzlich zu den oben erwähnten Nebenwirkungen wurden die folgenden spontan gemeldet und stehen in der Fallbeurteilung möglicherweise in Kausalzusammenhang mit der Gabe von Vagifem® 25 Mikrogramm. Die Melderate dieser spontanen Nebenwirkungen ist sehr niedrig (< 1/10.000 Patientenjahre).

- gutartige sowie bösartige Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen): Brustkrebs, Endometriumkarzinom

- Erkrankungen des Immunsystems: Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B.: anaphylaktische Reaktion/Schock)
- Stoffwechsel- oder Ernährungsstörung: Flüssigkeitsretention
- Psychische Erkrankungen: Schlaflosigkeit, Depression
- Erkrankungen des Nervensystems: Verschlimmerung von Migräne
- Gefäßerkrankungen: tiefe Venenthrombose
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhoe
- Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes: Urtikaria, erythematöser Ausschlag, juckender Ausschlag, genitaler Pruritus
- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Endometriumhyperplasie, vaginale Irritation, vaginale Schmerzen, Vaginismus, vaginale Ulzeration
- allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Arzneimittel unwirksam
- allgemeine Untersuchungen: Gewichtszunahme, erhöhte Estrogenspiegel

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden im Zusammenhang mit einer Estrogenbehandlung genannt. Risikoabschätzungen wurden anhand der systemischen Anwendung vorgenommen und es ist nicht bekannt, wie diese auf die lokale Behandlung übertragbar sind:

- Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz
- Schlaganfall
- Erkrankungen der Gallenblase
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Chloasma, Erythema multifforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- Größenzunahme von Uterusmyomen
- Epilepsie
- Libidoveränderungen

Tabelle 1

Systemorganklassen	häufig ≥ 1/100; < 1/10	gelegentlich ≥ 1/1.000; < 1/100	selten ≥ 1/10.000; < 1/1.000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	genitale Candidiasis oder Vaginitis, siehe auch „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen oder Unwohlsein, Dyspepsie, Erbrechen, Flatulenz		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	vaginale Hämorrhagie, vaginaler Ausfluss oder vaginale Beschwerden, Ödeme in der Brust, Brustvergrößerung, Brustschmerzen, Empfindlichkeit der Brust		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	periphere Ödeme		

- Verschlechterung von Asthma
- wahrscheinliche Demenz bei einem Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).

Brustkrebsrisiko

Risikoabschätzungen wurden auf Basis systemischer Exposition vorgenommen und es ist nicht bekannt, inwieweit diese für lokale Behandlungen zutreffen.

- Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre lang durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2fach erhöht.
- Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist jede Risikoerhöhung deutlich geringer als das bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten beobachtete Risiko.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4)
- Die Ergebnisse der größten randomisierten Placebo kontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind in Tabelle 2 und 3 dargestellt.

Ovarialkarzinom

Risikoabschätzungen wurden auf Basis systemischer Exposition vorgenommen und es ist nicht bekannt, inwieweit diese für lokale Behandlungen zutreffen.

Langzeitanwendung von Estrogen-Monarzneimitteln und von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. Die Million Woman Study ergab nach 5 Jahren HRT einen zusätzlichen Fall pro 2.500 Anwenderinnen.

Venöse Thromboembolien

Risikoabschätzungen wurden auf Basis systemischer Exposition vorgenommen und es ist nicht bekannt, inwieweit diese für lokale Behandlungen zutreffen.

Das Risiko des Auftretens von Thrombosen der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen (VTE) sowie einer Lungenembolie ist bei Anwenderinnen einer HRT um das 1,3–3fache erhöht im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen. Typischerweise treten Thrombosen während des ersten Behandlungsjahres häufiger auf als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die Ergebnisse der WHI-Studie dazu sind in Tabelle 4 dargestellt:

Koronare Herzkrankheiten

Risikoabschätzungen wurden auf Basis systemischer Exposition vorgenommen und es ist nicht bekannt, inwieweit diese für lokale Behandlungen zutreffen.

Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT mit einem Lebensalter über 60 Jahre ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (Abschnitt 4.4).

Schlaganfall

Risikoabschätzungen wurden auf Basis systemischer Exposition vorgenommen und es ist nicht bekannt, inwieweit diese für lokale Behandlungen zutreffen.

Die Anwendung einer Estrogen-HRT und einer kombinierten Estrogen-Gestagen-

Tabelle 2 Million Woman Study – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5 Jahren Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm nach 5 Jahren*	Risikoverhältnis (95 % KI)#	Zusätzliche Fälle bei 1.000 Frauen, die 5 Jahre lang eine HRT angewendet haben (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

* Ausgangsinzidenzen in entwickelten Ländern.

Risikoverhältnis insgesamt. Das Risikoverhältnis ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.

Hinweis: Da die Ausgangsinzidenz für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich ist, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 3 WHI-Studie in den USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5 Jahren Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm nach 5 Jahren	Risikoverhältnis 95 % KI	Zusätzliche Fälle bei 1.000 Frauen, die 5 Jahre lang eine HRT angewendet haben (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie (CEE (konjugierte equine Estrogene))			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
Estrogen & Gestagen CEE + MPA (Medroxyprogesteronacetat) ‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+ 4 (0–9)

* WHI-Studie mit Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte

‡ Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

Tabelle 4 WHI-Studie – zusätzliches Risiko von VTE nach 5 Jahren Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Risikoverhältnis (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95 % KI)
Orale Estrogeneinnahme*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Einnahme			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Studie bei Frauen ohne Uterus

HRT ist vergesellschaftet mit einem bis zu 1,5fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer; da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, wird das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit dem Alter zunehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, je-

den Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Vagifem® ist für die intravaginale Anwendung bestimmt. Die Estradioldosis ist sehr niedrig. Eine Überdosierung ist daher sehr unwahrscheinlich, falls es dennoch dazu kommt, wird die Behandlung symptomatisch durchgeführt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein ATC-Code: G03CA03

Tabelle 5 WHI-Studie (beide Therapieformen) – zusätzliches Risiko eines Schlaganfalls* nach 5 Jahren Anwendung

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Risikoverhältnis (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95 % KI)
50–59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1–5)

* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

Der Wirkstoff, synthetisches 17β-Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch.

Zur Reifung des Vaginalepithels werden Estrogene benötigt. Estrogene erhöhen die Zahl der Superficial- und Intermediärzellen und senken die Zahl der Basalzellen im Vaginalabstrich.

Estrogene halten den vaginalen pH-Wert im Normbereich (4,5), was die normale bakterielle Flora verbessert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Estrogene werden gut von der Haut, Schleimhaut und dem Gastrointestinaltrakt absorbiert. Nach der vaginalen Anwendung wird Estradiol vom Vaginalepithel absorbiert und umgeht den First-Pass-Effekt.

In einer 12 Wochen dauernden, monozentrischen, randomisierten, offenen Studie im Parallelgruppenvergleich mit Mehrfachdosierungen wurde untersucht, wie viel Estradiol von Vagifem® 25 µg Tabletten systemisch resorbiert wurde. Es wurde per 1:1-Randomisierung festgelegt, ob 25 µg Estradiol (Vagifem®) oder 10 µg Estradiol verabreicht wurde. Die Plasmalevel von Estradiol (E2), Estron (E1) und Estronsulfat (E1S) wurden bestimmt. Die AUC_(0–24) für Plasma E2 Konzentrationen (siehe Tabelle 6) weist auf höhere systemische Estradiollevel für Vagifem® 25 µg an den Behandlungstagen 1, 14 und 83 gegenüber Studienbeginn hin. Der durchschnittliche Plasmalevel von E2 (C_{ave(0–24)}) blieb jedoch an allen gemessenen Zeitpunkten unter 20 pg/ml. Die Daten der Tage 82 und 83 weisen verglichen mit denen zu Beginn darauf hin, dass es keinen kumulativen Effekt während der Erhaltungstherapie mit einer zweimal wöchentlichen Anwendung gibt (siehe Tabelle 6).

Der Prozentsatz der Frauen in der Vagifem® 25 µg Gruppe (n= 27), bei denen an Tag 14, d.h. am Ende der Phase, in der Vagifem® 25 µg täglich verabreicht wurde, und an Tag 83, d.h. am Ende der Phase, in der Vagifem® 25 µg halbwochentlich verabreicht wurde, die Mittelwerte für C_{average} ≥ 20 pg/ml waren, lag bei 37 % bzw. bei 15 %.

Tabelle 6 Werte der PK Parameter für Plasma Estradiol (E2) Konzentrationen: Studie VAG-1850

	Vagifem® 25 µg E2	
	AUC _(0–24) pg · h/ml (geom. Mittel)	C _{ave(0–24)} pg/ml (geom. Mittel)
Tag – 1	96,66	4,03
Tag 1	476,14	19,84

	Vagifem® 25 µg E2	
	AUC _(0–24) pg · h/ml (geom. Mittel)	C _{ave(0–24)} pg/ml (geom. Mittel)
Tag 14	438,87	18,29
Tag 82	48,13	2,01
Tag 83	225,94	9,41

Die Werte von Estron zeigten während 12 Wochen der Verabreichung von Vagifem® 25 Mikrogramm keine Akkumulation.

Die Metaboliten des Estrogens werden hauptsächlich mit dem Urin in Form von Glucuroniden und Sulfaten ausgeschieden.

Verteilung

Die Verteilung von exogenem Estrogen ist der von endogenem Estrogen ähnlich. Estrogene sind im gesamten Körper verteilt und im Allgemeinen in den Zielorganen der Sexualhormone in höheren Konzentrationen vorhanden. Die im Blut zirkulierenden Estrogene sind zum größten Teil an das Sexualhormon bindende Globulin (SHBG) und an Albumin gebunden.

Biotransformation

Exogene Estrogene werden auf dieselbe Weise wie endogene Estrogene metabolisiert. Die metabolische Umwandlung findet hauptsächlich in der Leber statt. Estradiol wird reversibel in Estron umgewandelt, und beides kann in Estriol umgewandelt werden, welches der wichtigste Metabolit im Urin ist. Bei postmenopausalen Frauen liegt ein nicht unerheblicher Anteil des zirkulierenden Estrogens als Sulfatkonjugate, insbesondere als Estronsulfat vor, welches als zirkulierendes Reservoir für die Bildung weiteren aktiven Estrogens dient.

Elimination

Die Ausscheidung von Estradiol, Estron und Estriol erfolgt mit dem Urin in Form von Glucuroniden und Sulfaten.

Spezielle Populationen

Das Ausmaß der systemischen Resorption von Estradiol während der Behandlung mit Vagifem® 25 Mikrogramm wurde nur bei postmenopausalen Frauen im Alter von 60–70 Jahren (Durchschnittsalter 65,4) bewertet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

17β-Estradiol ist eine gut bekannte Substanz. Vorklinische Studien haben keine für die klinische Sicherheit relevanten Daten ergeben, die über die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation aufgeführten hinausgehen.

Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigte Estradiol oder Estradiolvalerat (systemisch appliziert) bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Mit dem Präparat Vagifem® wurden keine weiteren präklinischen Studien durchgeführt.

Präklinische Daten zu Estrogenen aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential zeigen keine speziellen Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Der Tablettenkern enthält:
 Hypromellose
 Lactose-Monohydrat
 Maisstärke
 Magnesiumstearat

Filmüberzug:
 Hypromellose
 Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
 Nicht im Kühlschrank lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Vaginaltablette ist in einem Einmal-Applikator aus Polyethylen/Polypropylen enthalten. Jeder Applikator mit Tablette ist separat in einem Blister aus PVC/Aluminium verpackt.

10 Applikatoren mit je 1 Vaginaltablette,
 15 Applikatoren mit je 1 Vaginaltablette,
 20 Applikatoren mit je 1 Vaginaltablette,
 30 Applikatoren mit je 1 Vaginaltablette.
 Eine Blisterpackung enthält 5 Applikatoren.
 2, 3, 4 bzw. 6 Blisterpackungen mit je 5 Applikatoren sind in einer Verkaufspackung enthalten.

12 Applikatoren mit je 1 Vaginaltablette,
 18 Applikatoren mit je 1 Vaginaltablette,
 30 Applikatoren mit je 1 Vaginaltablette.
 Eine Blisterpackung enthält 6 Applikatoren.
 2, 3 bzw. 5 Blisterpackungen mit je 6 Applikatoren sind in einer Verkaufspackung enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Anleitung für die Handhabung siehe Packungsbeilage.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novo Nordisk Pharma GmbH
Brucknerstraße 1
55127 Mainz

8. ZULASSUNGSNUMMER

17354.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

06.11.1995

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt