

29. november 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Menovag, vaginaltabletter**

**0. D.SP.NR.**

31451

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Menovag

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver vaginaltablet indeholder:

Estradiolhemihydrat svarende til 10 mikrogram estradiol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Vaginaltabletter

Hvide til råhvide, cirkulære, bikonvekse filmovertrukne vaginaltabletter, præget med "7" på den ene side og glat på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af vaginal atrofi forårsaget af østrogenmangel hos postmenopausale kvinder (se pkt. 5.1).

Erfaring med behandling af kvinder over 65 år er begrænset.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Menovag administreres intravaginalt som en lokal østrogenbehandling ved brug af en applikator.

Initialdosis: 1 vaginaltablet dagligt i 2 uger.

Vedligeholdelsesdosis: 1 vaginaltablet 2 gange om ugen.

Behandlingen kan starte en hvilken som helst dag.

Hvis en dosis glemmes, skal den tages, så snart patienten husker det. Dobbeltdosis bør undgås.

Ved påbegyndelse og fortsættelse af behandling af postmenopausale symptomer skal den laveste effektive dosis og det korteste tidsrum anvendes (se også pkt. 4.4).

Det frarådes at tilføje et gestagen til østrogenprodukter beregnet til vaginal anvendelse, hvor den systemiske eksponering af østrogen forbliver **inden for** det normale postmenopausale område, såsom Menovag (se dog pkt. 4.4, "Endometriehyperplasi og karcinom").

Menovag kan bruges af kvinder med eller uden intakt uterus.

Vaginale infektioner skal behandles, før behandling med Menovag startes

Indgivelsesmåde:

1. Åbn blisterpakken ved stempelenden.

2. Før applikatoren op i vagina, til der mødes modstand (8-10 cm).

3. Frigør tabletten ved at presse stemplet ind.

4. Applikatoren fjernes og kasseres.

**4.3 Kontraindikationer**

* Kendt, tidligere brystcancer eller mistanke om brystcancer
* Kendte, tidligere eller mistænkte østrogenafhængige, maligne tumorer (f.eks. endometriecancer)
* Udiagnosticeret genitalblødning
* Ubehandlet endometriehyperplasi
* Tidligere eller aktuel venøs tromboembolisme (dyb venetrombose, lungeemboli)
* Kendt trombofil sygdom (f.eks. protein C-, protein S- eller antitrombin-insufficiens, se pkt. 4.4)
* Aktuel eller nylig arteriel tromboembolisk sygdom (f.eks. angina, myokardieinfarkt)
* Akut eller tidligere leversygdom, hvor levertal endnu ikke er normaliserede
* Kendt overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Porfyri.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Til behandling af postmenopausale symptomer, bør HRT (hormonerstatningsbehandling) kun initieres for at lindre symptomer, som påvirker livskvaliteten negativt. I alle tilfælde bør der foretages en nøje vurdering af fordele og risici mindst én gang om året, og HRT bør kun fortsætte, så længe fordelen opvejer risikoen.

Medicinsk undersøgelse/opfølgning

Før hormonbehandling startes eller genoptages, bør der optages en komplet anamnese og indhentes oplysninger om familiær disposition. Fysisk undersøgelse (inkl. bækken og bryst) bør sammenholdes med dette og med kontraindikationer og advarsler for brug. Regelmæssig kontrol anbefales under behandlingen. Hvor ofte og hvordan afhænger af den enkelte kvinde. Kvinder skal informeres om, at forandringer i brystet skal rapporteres til en læge eller sygeplejerske (Se "Brystcancer" nedenfor). Undersøgelser inklusive relevante billedteknikker, f.eks. mammografi, skal foretages i henhold til gældende screeningspraksis tilpasset det kliniske behov hos den enkelte kvinde.

Den farmakokinetiske profil for Menovag viser, at der er en meget lav systemisk absorption af estradiol under behandling (se pkt. 5.2). Da dette er et produkt til HRT, skal nedenstående tages i betragtning, især ved brug over en længere periode eller ved gentagen brug af produktet.

Tilstande, der kræver overvågning

Patienten skal overvåges grundigt, såfremt nogle af følgende tilstande er til stede, har været til stede tidligere og/eller har været forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling. Det skal tages i betragtning, at disse tilstande kan fremkomme igen eller forværres under behandling med østrogen, især:

* Leiomyoma (uterusfibromer) eller endometriose
* Risikofaktorer for tromboemboliske sygdomme (se nedenfor)
* Risikofaktorer for østrogenafhængige tumorer, f.eks. 1. grads arvelighed for brystcancer
* Hypertension
* Leversygdomme (f.eks. leveradenom)
* Diabetes mellitus med eller uden vaskulær involvering
* Galdesten
* Migræne eller (kraftig) hovedpine
* Systemisk lupus erythematosus
* Endometriehyperplasi i anamnesen (se nedenfor)
* Epilepsi
* Astma
* Otosklerose.

Den farmakokinetiske profil for Menovag viser, at der er en meget lav absorption af estradiol under behandling (se pkt. 5.2). Derfor er tilbagevenden eller forværring af de ovennævnte forhold mindre sandsynlig end ved systemisk østrogenbehandling.

Årsager til øjeblikkelig seponering af behandlingen

Behandlingen bør seponeres i tilfælde af, at en kontraindikation konstateres, og i de følgende situationer:

* Gulsot eller svækkelse af leverfunktionen
* Signifikant forøgelse af blodtrykket
* Nyt anfald af migræne-lignende hovedpine
* Graviditet.

Endometriehyperplasi og karcinom

Kvinder med en intakt uterus og unormal blødning af ukendt årsag eller kvinder med en intakt uterus, som tidligere er blevet behandlet med østrogen alene, bør undersøges nøje med henblik på at udelukke hyperplasi/malignitet af endometriet, før behandling med Menovag startes.

Hos kvinder med en intakt uterus er risikoen for endometriehyperplasi og karcinom øget efter behandling med systemisk østrogen alene i lange behandlingsperioder. Det frarådes at tilføje et gestagen til østrogenprodukter beregnet til vaginal anvendelse, hvor den systemiske eksponering af østrogen forbliver inden for det normale postmenopausale område, såsom Menovag.

I løbet af behandling med Menovag kan en mindre systemisk absorption forekomme hos visse patienter, især i løbet af de første 2 uger af administration en gang dagligt. Dog forblev den gennemsnitlige estradiol (E2-koncentration) i plasma (Cave (0-24)) inden for det normale postmenopausale interval under alle evalueringsdagene for alle forsøgspersoner (se pkt. 5.2).

Endometriets sikkerhed ved langtidsbrug (mere end 1 år) eller gentagen brug af lokal vaginal østrogen er ukendt. Derfor bør behandlingen, hvis den gentages, evalueres mindst én gang årligt, med specielt fokus på et hvilket som helst symptom på endometriehyperplasi og karcinom.

Som en hovedregel bør østrogen-substitutionsterapi ikke udskrives til en længere periode end 1 år, uden at der foretages en yderligere lægeundersøgelse, inklusive gynækologisk undersøgelse. Hvis gennembrudsblødning eller pletblødning optræder på noget tidspunkt under behandlingen, bør årsagen hertil undersøges. Dette kan inkludere endometriebiopsi for at udelukke malign endometriose.

Kvinder bør rådes til at kontakte deres læge, hvis gennembrudsblødning eller pletblødning optræder under behandling med Menovag.

Stimulation med østrogen alene kan føre til præmalign eller malign transformation i de residuelle endometriose-foci. Derfor anbefales det at udvise forsigtighed ved brugen af dette produkt til kvinder, der har undergået hysterektomi på grund af endometriose, specielt hvis det er kendt, at de har residuel endometriose.

*Følgende risici er blevet associeret med* ***systemisk*** *HRT og gælder i mindre omfang østrogenprodukter til vaginal anvendelse, hvor den systemiske eksponering af østrogen forbliver* ***inden for*** *det normale postmenopausale område. Dog bør disse overvejes i tilfælde af langvarig eller gentagen brug af dette produkt.*

Brystcancer

Epidemiologisk evidens fra en stor metaanalyse tyder på, at der ikke er nogen øget risiko for brystcancer hos kvinder, der ikke tidligere har haft brystcancer, og som tager en lav dosis vaginalt administrerede østrogener. Det er ukendt, om en lav dosis vaginale østrogener stimulerer recidiv af brystkræft.

Ovariecancer

Ovariecancer forekommer langt sjældnere end brystcancer.

Epidemiologisk evidens fra en omfattende meta-analyse tyder på, at risikoen er let forhøjet hos kvinder, der tager **systemisk** HRT med østrogen alene. Den let forhøjede risiko ses inden for 5 års behandling og aftager gradvist efter seponering.

Venøs tromboembolisme

**Systemisk** HRT er associeret med en 1,3 til 3 gange større risiko for udvikling af venøs tromboembolisme (VTE), f.eks. dyb venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten af et sådant tilfælde er mere sandsynligt i det første år af HRT end senere (se pkt. 4.8).

Patienter med kendte trombofile tilstande har en øget risiko for VTE, og HRT kan forøge denne risiko yderligere. HRT er derfor kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).

Alment accepterede risikofaktorer for VTE inkluderer brug af østrogener, høj alder, omfattende kirurgi, længerevarende immobilisering, svær overvægt (BMI > 30 kg/m2), graviditet/postpartum-periode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og cancer. Der er ingen konsensus omkring den mulige rolle af åreknuder i VTE.

Som for alle postoperative patienter bør profylaktiske forholdsregler tages i betragtning for at forhindre postoperativ VTE. Hvis patienten skal immobiliseres i længere tid efter elektiv kirurgi, anbefales det at stoppe HRT midlertidigt 4-6 uger tidligere. Behandlingen bør ikke påbegyndes igen, før kvinden er fuldstændigt mobiliseret.

Hos kvinder uden anamnestisk VTE, men med et nært familiemedlem, som har haft tromboembolisme i en tidlig alder, kan screening tilbydes efter grundig rådgivning omkring dens begrænsninger (kun en del trombofile defekter identificeres ved screening).

Hvis der identificeres en trombofil defekt, der segregerer med trombose hos familiemedlemmer, eller hvis defekten er "alvorlig" (f.eks. antitrombin-, protein S- eller protein C-insufficiens eller en kombination af disse), er HRT kontraindiceret.

For kvinder, der allerede er i kronisk antikoagulations-behandling, skal fordelene ved HRT nøje afvejes mod risikoen.

Behandlingen bør seponeres, såfremt der opstår VTE efter påbegyndt behandling. Patienter skal informeres om, at de skal kontakte deres praktiserende læge øjeblikkeligt, når de bliver opmærksomme på mulige tromboemboliske symptomer (f.eks. smertefuld hævelse af ben, pludselig brystsmerte, dyspnø).

Lidelser i koronararterierne (CAD)

Data fra randomiserede, kontrollerede forsøg påviser ikke en øget risiko for CAD hos hysterektomerede kvinder, der behandles med **systemisk** østrogen alene.

Iskæmisk slagtilfælde

Behandling med **systemisk** østrogen alene er associeret med en op til 1,5 gange forøgelse af risikoen for iskæmisk slagtilfælde. Den relative risiko ændres ikke med alderen eller med tiden efter menopause. Dog er baseline-risikoen for slagtilfælde stærkt aldersafhængig, og den samlede risiko for at få slagtilfælde hos kvinder, der bruger HRT, vil derfor forøges med alderen (se pkt. 4.8).

Andre forhold

Østrogen kan forårsage væskeophobning, og patienter med kardial eller renal dysfunktion bør derfor overvåges nøje.

Kvinder med præeksisterende hypertriglyceridæmi bør følges nøje under østrogen- eller hormon-substitutionsbehandling, da der er set sjældne tilfælde af massiv forhøjelse af plasmatriglycerider, som har medført pankreatitis, i forbindelse med østrogenbehandling.

Eksogene østrogener kan fremkalde eller forværre symptomer på arvelig eller

erhvervet angioødem.

Østrogener øger thyroxinbindende globulin (TBG), hvilket medfører øget total thyreoidea-hormon (målt ved proteinbundet jod (PBI)), T4-niveauer (ved kolonne- eller radioimmuno-assay) eller T3-niveauer (radioimmuno-assay). T3-resinoptagelsen er nedsat, hvilket afspejles i forhøjet TBG. Frie T4- og T3-koncentrationer er uforandrede. Andre bindingsproteiner kan være forhøjede i serum, dvs. kortikoidbindende globulin (CBG), kønshormonbindende globulin (SHBG), hvilket medfører henholdsvis en forøgelse af cirkulerende kortikosteroider og af kønshormoner. Frie eller biologisk aktive hormonkoncentrationer er uforandrede. Andre plasmaproteiner kan være forhøjede (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Den minimale systemiske absorption af estradiol ved lokal vaginal administration (se pkt. 5.2) kan muligvis resultere i mindre udtalt effekt på plasma-bindingsproteiner end med systemiske hormoner.

HRT forbedrer ikke den kognitive funktion. WHI-forsøget viste nogen evidens for en øget risiko for mulig demens hos kvinder, som påbegyndte behandling med kontinuerlig, kombineret HRT eller HRT med østrogen alene efter en alder af 65 år.

Intravaginal applikator kan forårsage mindre, lokalt traume, specielt hos kvinder med alvorlig vaginal atrofi.

Evidens for de risici, der er forbundet med HRT ved behandling af for tidlig menopause, er begrænset. På grund af det lave niveau af absolut risiko hos yngre kvinder kan afvejningen mellem fordele og ulemper være til større fordel for disse kvinder i forhold til ældre kvinder.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

I betragtning af den vaginale administration og minimale systemiske absorption er det usandsynligt, at der vil forekomme klinisk relevante lægemiddelinteraktioner med Menovag. Dog bør interaktioner med andre lokale vaginale behandlinger tages i betragtning.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Menovag er ikke indiceret under graviditet. Hvis graviditet indtræffer under behandling med Menovag, skal behandlingen straks seponeres. Resultaterne af de fleste epidemiologiske forsøg hidtil vedrørende utilsigtet fostereksponering af østrogener tyder ikke på nogen teratogen eller føtotoksisk effekt

Amning

Menovag er ikke indiceret under amning.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning

Ingen kendte virkninger.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger fra kliniske forsøg

Mere end 673 patienter er blevet behandlet med 17β-estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter i kliniske forsøg, inklusive mere end 497 patienter, som blev behandlet i op til 52 uger.

Østrogen-relaterede bivirkninger såsom brystsmerter, perifere ødemer og postmenopausale blødninger er ved 17β-estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter rapporteret i meget lav forekomst, svarende til placebo. Hvis disse bivirkninger forekommer, er de mest sandsynligt kun tilstede i begyndelsen af behandlingen. De bivirkninger, der er observeret med en højere frekvens hos patienter behandlet med 17β-estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter end ved behandling med placebo, og som muligvis er relateret til behandlingen, er vist i tabellen herunder.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasser** | **Almindelig**  **≥1/100 til <1/10** | **Ikke almindelig**  **≥1/1.000 til <1/100** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Vulvovaginal mykotisk infektion |
| **Nervesystemet** | Hovedpine |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Hedeture  Hypertension |
| **Mave-tarm-kanalen** | Mavesmerter | Kvalme |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt |
| **Det reproduktive system og mammae** | Vaginal hæmoragi, vaginalt udflåd eller vaginalt ubehag |  |
| **Undersøgelser** |  | Vægtstigning |

Post-marketing-erfaringer

Ud over ovennævnte bivirkninger er de bivirkninger, som er opstillet nedenfor, blevet rapporteret spontant for patienter behandlet med 17β-estradiol 25 mikrogram vaginaltabletter, og de betragtes som værende muligvis relateret til behandlingen. Rapporteringshyppigheden af disse spontane bivirkninger er meget sjælden (<1/10.000 patientår).

* Benigne og maligne tumorer (inkl. cyster og polypper): brystcancer, endometriecancer
* Immunsystemet: generaliserede hypersensitive reaktioner (f.eks. anafylaktisk reaktion/shock)
* Metabolisme og ernæring: væskeophobning
* Psykiske forstyrrelser: insomni
* Nervesystemet: forværret migræne
* Vaskulære sygdomme: dyb venetrombose
* Mave-tarm-kanalen: diarré
* Hud og subkutane væv: urticaria, erytematøst udslæt, kløende udslæt, genital pruritus
* Det reproduktive system og mammae: endometriehyperplasi, vaginal irritation, vaginal smerte, vaginisme, vaginal ulceration
* Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: udebleven effekt af lægemidlet
* Undersøgelser: vægtstigning, stigning i østrogenindhold i blodet.

Andre bivirkninger er rapporteret i forbindelse med **systemisk** østrogen/gestagen-behandling. Idet risikovurderinger stammer fra systemisk behandling, vides det ikke, hvorledes de gælder for lokal behandling:

* Galdeblæresygdom
* Hud og subkutane væv: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura
* Mulig demens i en alder over 65 år (se pkt. 4.4).

**Klasseeffekter i forbindelse med systemisk HRT**

*Følgende risici er blevet associeret med systemisk HRT og gælder i mindre omfang østrogenprodukter til vaginal anvendelse, hvor den systemiske eksponering af østrogen forbliver inden for det normale postmenopausale område.*

**Ovariecancer**

**Systemisk** HRT er blevet associeret med en let forhøjet risiko for at få diagnosticeret ovariecancer (se pkt. 4.4).

En metaanalyse fra 52 epidemiologiske forsøg viste en forhøjet risiko for ovariecancer hos kvinder, der bruger systemisk HRT, sammenlignet med kvinder, der aldrig har brugt HRT (RR 1,43, 95 %-CI 1,31-1,56). For kvinder i alderen 50-54 år, der har taget HRT i 5 år, svarer det til ca. 1 yderligere tilfælde pr. 2.000 brugere. Blandt kvinder i alderen 50-54 år, som ikke tager HRT, diagnosticeres ovariecancer hos ca. 2 ud af 2.000 kvinder i løbet af en periode på 5 år.

**Risiko for venøs tromboembolisme**

**Systemisk** HRT er associeret med en 1,3 til 3 gange forøget relativ risiko for udvikling af venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten af en sådan begivenhed er mere sandsynlig i det første år, HRT bruges (se pkt. 4.4). Resultater fra WHI-forsøget er fremstillet nedenfor:

**WHI-forsøg – Yderligere risiko for VTE over 5** **års behandling**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Aldersinterval (år) | Tilfælde pr. 1.000 kvinder i placebo-arm over 5 år | Risikoratio og 95 % CI | Yderligere tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere over 5 år (95 % CI) |
| **Oral østrogen alene\*** | | | |
| 50 – 59 | 7 | 1,2 (0,6 – 2,4) | 1 (-3 – 10) |

\* Forsøg med kvinder uden livmoder

**Risiko for iskæmisk slagtilfælde**

Brug af systemisk HRT er associeret med en op til 1,5 gange forøget relativ risiko for iskæmisk slagtilfælde. Risikoen for hæmoragisk slagtilfælde er ikke forøget ved brugen af HRT.

Den relative risiko er ikke afhængig af alder eller behandlingsvarighed, men da baseline-risikoen er stærkt aldersafhængig, vil den generelle risiko for slagtilfælde hos kvinder, som bruger HRT, stige med alderen, se pkt. 4.4.

**Kombinerede WHI-forsøg – Yderligere risiko for iskæmisk slagtilfælde\* over 5** **års behandling**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Aldersinterval (år) | Tilfælde pr. 1.000 kvinder i placebo-arm over 5 år | Risikoratio og 95 % CI | Yderligere tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere over 5 år (95 % CI) |
| 50 − 59 | 8 | 1,3 (1,1 – 1,6) | 3 (1 – 5) |

\* Der er ikke skelnet mellem iskæmisk og hæmoragisk slagtilfælde.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Menovag er beregnet til intravaginal administration, og estradioldosis er meget lav. Overdosering er derfor usandsynlig, men hvis det forekommer, skal behandlingen være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: G 03 CA 03. Kønshormoner og modulatorer af genitalsystemet, Naturlige og semisyntetiske estrogener, usammensatte.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Det aktive indholdsstof, syntetisk 17β-estradiol, er kemisk og biologisk identisk med endogen human estradiol.

Endogen 17β-estradiol fremkalder og bevarer de primære og sekundære kvindelige kønskarakterer. Den biologiske effekt af 17β-estradiol sker via et antal specifikke østrogenreceptorer. Det steroide receptorkompleks er bundet til cellernes DNA og fremkalder syntese af specifikke proteiner.

Modning af det vaginale epitel er afhængigt af østrogener. Østrogener øger antallet af overflade- og intermediære celler og nedsætter antallet af basale celler i vaginalt udstrygningspræparat.

Østrogener holder pH i vagina i normalområdet (4,5), hvilket forøger den normale bakterielle flora.

Behandling af symptomer på vaginal østrogenmangel: Østrogen, der gives vaginalt, afhjælper symptomer på vaginal atrofi forårsaget af østrogenmangel hos kvinder i postmenopausen.

Et 12-måneders dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret multicenterforsøg med parallelgrupper blev udført for at evaluere effekten og sikkerheden af 17β-estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter i behandlingen af postmenopausale symptomer på vaginal atrofi.

Efter 12 ugers behandling med 17β-estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter blev det påvist, at ændringen fra baseline, sammenlignet med placebo-behandling, gav signifikante forbedringer i de tre primære slutpunkter: Vaginal Maturation Index og Value (modnings­index og værdi), normalisering af vaginal pH og lindring af de moderate/alvorlige urogenitale symptomer, som blev anset som de mest generende af forsøgspersonerne.

Endometriel sikkerhed af 17β-estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter blev evalueret i det ovennævnte forsøg og i et andet åbent multicenterforsøg. I alt fik 386 kvinder foretaget endometriebiopsi i begyndelsen og slutningen af 52 ugers behandling. Incidensraten af hyperplasi og/eller karcinom var 0,52 % (95 % CI 0,06 %, 1,86 %), hvilket indikerer, at der ikke er en øget risiko.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Østrogener absorberes godt gennem hud, slimhinder og mave-tarm-kanalen. Ved vaginal absorption af estradiol undgås *first-pass*-metabolisme.

Et 12 ugers randomiseret, åbent enkeltcenterforsøg med parallelgrupper og flere doser blev udført for at evaluere udstrækningen af systemisk absorption af estradiol fra 17β-estradiol 10 mikrogram vaginaltabletten. Forsøgspersoner blev randomiseret 1:1 og modtog enten 10 mikrogram eller 25 mikrogram 17β-estradiol vaginaltabletter. Plasmaniveauer af estradiol (E2), estron (E1) og estronsulfat (E1S) blev bestemt. AUC(0-24) for E2-plasmaniveauer steg næsten proportionalt efter administration af 10 mikrogram og 25 mikrogram 17β-estradiol vaginaltabletter. AUC(0‑24) indikerer et højere systemisk estradiolniveau for 10 mikrogram E2 vaginaltabletten sammenlignet med baseline på behandlingsdag 1, 14 og 83, som er statistisk signifikant på dag 1 og 14 (Tabel 1). Dog forblev de gennemsnitlige koncentrationer af E2 i plasma (Cave (0-24)) på alle evaluerede dage hos alle forsøgspersoner i det normale postmenopausale område. Data fra dag 82 og 83 sammenlignet med baseline indikerer, at der ikke er nogen kumulativ effekt under vedligeholdelsesterapi to gange ugentligt.

**Tabel 1. PK parameterværdier af koncentrationer af Estradiol (E2) i plasma:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **17β-estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter** |  |
|  | AUC(0-24)  pg.t/ml  (geom. middel) | Cave (0-24)  pg/ml  (geom. middel) |
| 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 |

Niveauet af estron og estronsulfat observeret efter 12 ugers administration med 17β-estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter oversteg ikke baselineniveauet, hvilket vil sige, at der ikke blev observeret en akkumulation af estron eller estronsulfat.

*Fordeling*

Distributionen af eksogene østrogener svarer til distributionen af endogene østrogener. Østrogener distribueres bredt i kroppen og findes generelt i højere koncentrationer i kønshormonernes målorganer. Østrogener cirkulerer i blodet og er især bundet til kønshormonbindende globulin (SHBG) og albumin.

*Biotransformation*

Eksogene østrogener metaboliseres på samme måde som endogene østrogener. De metaboliske transformationer sker hovedsageligt i leveren. Estradiol konverteres reversibelt til estron, og begge kan konverteres til estriol, som er den største urinmetabolit. Hos postmenopausale kvinder findes en signifikant andel af de cirkulerende østrogener som sulfatkonjugater, især estronsulfat, som tjener som et cirkulerende reservoir for dannelse af mere aktive østrogener.

*Elimination*

Estradiol, estron og estriol udskilles i urinen sammen med glucoronid og sulfatkonjugater.

*Specielle patientgrupper*

Udstrækningen af systemisk absorption af estradiol under behandling med 17β-estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter er kun evalueret hos postmenopausale kvinder mellem 60-70 år (gennemsnitsalder 65,4 år).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

17β-estradiol er et velbeskrevet stof. Prækliniske studier gav ikke yderligere relevante data for klinisk sikkerhed ud over dem, der allerede er inkluderet under andre punkter i produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Hypromellose

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

Macrogol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares i køleskab.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Hver tablet er indsat i en engangsapplikator, der er lavet af polyethylen/polypropylen. Applikatorerne er blisterpakket separat i PVC/alufolie.

18 vaginale tabletter med applikatorer.

24 vaginale tabletter med applikatorer.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

17-β-estradiol forventes at udgøre en risiko for det vandige miljø, særligt hos fiskepopulationer

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

62112

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. februar 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. november 2022