

 4. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rewellfem, vaginaltabletter**

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

31633

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rewellfem

**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, runde, filmovertrukne tabletter, præget med "E" på den ene side. Tablettens diameter er cirka 6 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af atrofisk vaginitis forårsaget af østrogenmangel hos postmenopausale kvinder (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Rewellfem kan bruges af kvinder med eller uden intakt uterus.

Dosering

Vaginale infektioner skal behandles, før behandling med Rewellfem startes.

Behandlingen kan starte en hvilken som helst dag.

*Initialdosis*

1 vaginaltablet dagligt i 2 uger.

*Vedligeholdelsesdosis*

1 vaginaltablet 2 gange om ugen.

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 er ikke anbefalet at tilføje et gestagen til østrogenprodukter beregnet til vaginal anvendelse, hvor den systemiske eksponering for østrogen forbliver *inden for* det normale postmenopausale område, såsom Rewellfem (se pkt. 4.4, 'Endometriehyperplasi og karcinom').

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

Administration

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

*Administration af Rewellfem:*

1. Applikatoren tages ud af forseglingsfolien.
2. Der trækkes i applikatorens stempel, mens man holder på røret, indtil stemplet ikke kan komme længere. 1 vaginaltablet sættes godt fast i applikatorrørets holder (i den brede ende).
3. Applikatoren føres forsigtigt op i vagina, indtil der mærkes modstand (8-10 cm).
4. Der trykkes på stemplet, indtil det standser, for at udløse tabletten.
5. Tabletten vil straks sætte sig fast på vaginas væg. Den falder ikke ud, selvom patienten rejser sig op eller går.
6. Applikatoren skal rengøres efter brug hver gang, og inden den efterfølgende anvendes. Både rør og stempel skal rengøres med mild sæbe og skylles grundigt med varmt postevand. Både rør og stempel skal lufttørre på en ren overflade (f.eks. et stykke køkkenrulle).
7. Applikatoren skal bruges, indtil pakningen er tom (18 eller 24 gange). Derefter skal den kasseres sammen med husholdningsaffaldet.

**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, lungeembolisme);
* Kendt trombofil sygdom (f.eks. protein C, protein S eller antitrombin-insufficiens, se pkt. 4.4);
* Aktiv 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 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 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 bør lære, hvilke slags forandringer i brystet, som skal rapporteres til en læge eller sygeplejerske (Se "Brystcancer" nedenfor). Undersøgelser inklusiv relevante visualiseringsredskaber, f.eks. mammografi, bør foretages i henhold til gældende screeningspraksis tilpasset det kliniske behov hos den enkelte kvinde.

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

Tilstande, der kræver overvågning

Patienten skal overvåges nøje, 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 Rewellfem 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 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, som tidligere er blevet behandlet med østrogen alene, bør undersøges nøje med henblik på at udelukke hyperplasi/malignitet af endometriet før behandling med Rewellfem startes.

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

I løbet af behandling med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter kan en mindre systemisk absorption forekomme hos visse patienter, især i løbet af de første to uger af administration én gang dagligt. Dog forblev de gennemsnitlige plasma E2-koncentrationer (Cave (0-24)) inden for det normale postmenopausale interval i løbet af alle evalueringsdagene for alle forsøgspersoner (se pkt. 5.2).

Endometriets sikkerhed ved langtidsbrug (mere end 1 år) eller gentagen brug af lokalt vaginalt administreret 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 Rewellfem.

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 fået foretaget hysterektomi på grund af endometriose, specielt hvis det er kendt, at de har residuel endometriose.

Følgende risici har været associeret med *systemisk* HRT og gælder i mindre omfang østrogenprodukter til vaginal anvendelse, hvor den systemiske eksponering for 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 metaanalyse 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), dvs. venetrombose eller lungeembolisme. Forekomsten af et sådant tilfælde er mere sandsynlig i det første år af HRT-behandlingen 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, overvægt (BMI > 30 kg/m2), graviditet/postpartum periode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og cancer. Der er ingen konsensus om 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 fuldstændig 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 om dens begrænsninger (kun en del af de 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 en HRT-behandling nøje afvejes mod risikoen.

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

Koronararteriesygdom (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 tid siden menopause. Dog er baselinerisikoen 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 observeres nøje.

Kvinder med præ-eksisterende 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 jodid (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, f.eks. kortikoidbindende globulin (CBG), kønshormonbindende globulin (SHBG), hvilket medfører en forøgelse af henholdsvis cirkulerende kortikosteroider og kønshormoner. Frie eller biologisk aktive hormonkoncentrationer er uforandrede. Andre plasmaproteiner kan være forhøjede (angiotensinogen/reninsubstrat, alpha-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 plasmabindingsproteiner end med systemiske hormoner.

HRT forbedrer ikke den kognitive funktion. WHI-studiet 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 atrofisk vaginitis.

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 nogen klinisk relevante lægemiddelinteraktioner med Rewellfem. Dog bør interaktioner med andre lokale vaginale behandlinger tages i betragtning.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

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

Amning

Rewellfem er ikke indiceret under amning.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ingen kendte virkninger.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger fra kliniske studier:

Mere end 673 patienter er blevet behandlet med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter i kliniske studier inkluderende over 497 patienter, som blev behandlet i op til 52 uger. Et 6-ugers kliniske studie med Rewellfem og deltagelse af i alt 430 patienter bekræftede den bivirkningsprofil, som er kendt fra de indledende kliniske studier. Østrogen-relaterede bivirkninger såsom brystsmerter, perifere ødemer og postmenopausale blødninger er rapporteret med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter i meget lave rater svarende til placebo. Hvis disse bivirkninger forekommer, er de mest sandsynligt kun til stede i begyndelsen af behandlingen.

De bivirkninger, der er observeret med en højere frekvens hos patienter behandlet med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter end ved placebo, og som muligvis er relateret til behandlingen, er vist i tabellen herunder.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **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** |  | HedetureHypertension |
| **Mave-tarm-kanalen** | Abdominalsmerter | Kvalme |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt |
| **Det reproduktive system og mammae** | Vaginal hæmoragi, vaginalt udflåd eller vaginalt ubehag |  |
| **Undersøgelser** |  | Vægtstigning |

Postmarketing-erfaring:

Udover ovennævnte bivirkninger er de bivirkninger, som er opstillet nedenfor, blevet rapporteret spontant for patienter, der behandles med estradiol 25 mikrogram vaginaltabletter, og efter en overordnet vurdering betragtes de som muligvis relateret til behandlingen. Rapporteringshyppigheden af disse spontane bivirkninger er meget sjælden (<1/10.000 patienter pr. år).

* Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper): brystcancer, endometriecancer.
* Immunsystemet: generaliserede overfølsomhedsreaktioner (f.eks. anafylaktisk reaktion/shock).
* Metabolisme og ernæring: væskeretention.
* Psykiske forstyrrelser: insomni.
* Nervesystemet: forværret migræne.
* Vaskulære sygdomme: dyb venetrombose.
* Mave-tarm-kanalen: diarré.
* Hud og subkutane væv: urticaria, erythematøst udslæt, kløende udslæt, genital pruritus.
* Det reproduktive system og mammae: endometriehyperplasi, vaginal irritation, vaginal smerte, vaginismus, 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.
* Sandsynlig demens efter 65-års-alderen (se pkt. 4.4).

*Klasseeffekter forbundet med systemisk HRT*

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

Ovariecancer

*Systemisk* HRT-behandling har været associeret med en let forhøjet risiko for at få ovariecancer (se pkt. 4.4).

En metaanalyse fra 52 epidemiologiske studier 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 cirka yderligere 1 tilfælde pr. 2.000 brugere. Blandt kvinder i alderen 50-54 år, som ikke tager HRT, diagnosticeres ovariecancer hos cirka 2 ud af 2.000 i løbet af en periode på 5 år.

Risiko for venøs tromboembolisme

*Systemisk* HRT er associeret med en 1,3 til 3 gange større risiko for udvikling af venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeembolisme. Forekomsten af et sådant tilfælde er mere sandsynlig i det første år af behandling med HRT (se pkt. 4.4). Resultater fra WHI-studierne er fremstillet nedenfor:

**WHI-studier – yderligere risiko for VTE efter 5 års behandling**

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

\* Studie med kvinder uden uterus.

Risiko for iskæmisk slagtilfælde

Behandling med *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.

Denne relative risiko er ikke afhængig af alder eller behandlingsvarighed, men da baselinerisikoen er stærkt aldersafhængig, vil den generelle risiko for slagtilfælde hos kvinder, som bruger HRT, stige med alderen (se pkt. 4.4).

**Kombinerede WHI-studier – yderligere risiko for iskæmisk slagtilfælde\* efter 5 års behandling**

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

\* Der er ikke skelnet mellem iskæmiske og hæmoragiske 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](https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/bivirkninger-ved-medicin/meld-en-bivirkning/)

**4.9 Overdosering**

Rewellfem er beregnet til intravaginal administration, og dosis af estradiol er meget lav. Overdosering er derfor usandsynlig, men hvis det forekommer, skal behandlingen være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Naturlige og semisyntetiske østrogener, usammensatte, ATC-kode: G 03 CA 03.

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 opretholder pH i vagina inden for 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, parallelgruppe, placebokontrolleret multicenterstudie blev udført for at evaluere effekten og sikkerheden af estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter i behandlingen af postmenopausale symptomer på atrofisk vaginitis.

Efter 12 ugers behandling med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter blev det påvist, at ændringen fra baseline, sammenlignet med placebobehandling, 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 estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter blev evalueret i det oven for nævnte studie og i et andet åbent multicenterstudie. 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.

Et 6-ugers placebokontrolleret studie med estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter bekræftede de signifikante forbedringer i Vaginal Maturation Value og normaliseringen af pH-værdien.

**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 enkeltcenter, randomiseret, åbent, multipel dosis, parallelgruppe-studie blev udført for at evaluere udstrækningen af systemisk absorption af estradiol fra en vaginaltablet på 10 mikrogram. Forsøgspersoner blev randomiserede i forholdet 1:1 og fik enten 10 mikrogram eller 25 mikrogram estradiol vaginaltablet. 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 estradiol vaginaltablet. AUC(0-24) indikerede et højere systemisk estradiol-niveau for 10 mikrogram E2-tabletten sammenlignet med baseline på behandlingsdage 1, 14 og 83, som er statistisk signifikant på dag 1 og 14 (tabel 1). Dog forblev den gennemsnitlige koncentration af E2 (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 to gange ugentlig vedligeholdelsesterapi.

**Tabel 1. Værdierne af farmakokinetiske parametre fra koncentrationerne af plasma-estradiol (E2): estradiol 10 mikrogram vaginaltablet**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | AUC(0-24)pg∙h/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 af estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter oversteg ikke baselineniveauet. Det vil sige, at der ikke blev observeret nogen akkumulering af estron eller estronsulfat.

Et andet 14-dages farmakokinetisk studie med Rewellfem bekræftede disse resultater.

Fordeling

Fordelingen af eksogene østrogener svarer til endogene østrogeners fordeling. Østrogener distribueres bredt i kroppen og findes generelt i højere koncentrationer i målorganer for kønshormoner. Østrogener cirkulerer i blodet, i stor udstrækning bundet til kønshormon-bindende globulin (SHBG) og albumin.

Biotransformation

Eksogene østrogener metaboliseres på samme måde som endogene østrogener. Den metaboliske transformation sker hovedsageligt i leveren. Estradiol konverteres reversibelt til estron, og begge kan konverteres til estriol, som er den største urinale metabolit. Hos postmenopausale kvinder eksisterer en signifikant andel af de cirkulerende østrogener som sulfatkonjugater, specielt estronsulfat, der fungerer som en cirkulerende beholder 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 estradiol 10 mikrogram vaginaltabletter er kun evalueret hos postmenopausale kvinder mellem 60-70 år (gennemsnitsalder 65,4 år).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

17β-estradiol er en velbeskrevet substans. Ikke-kliniske studier gav ikke yderligere relevante data for klinisk sikkerhed ud over det, der allerede er inkluderet under andre punkter i produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne:*

Hypromellose

Laktosemonohydrat

Majsstivelse

Magnesiumstearat

*Filmovertræk:*

Hypromellose

Macrogol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar blisterne i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Rewellfem 10 mikrogram vaginaltabletter er pakket i blisterpakninger af PVC/PVDC/aluminium.

Blisterne ligger i papkartoner sammen med applikatorerne, som er forseglede separat i folie.

Pakningsstørrelser:

18 eller 24 vaginaltabletter med én applikator i hver karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

17β-estradiol forventes at udgøre en risiko for vandmiljøet, især populationer af fisk.

Se pkt. 4.2 for instruktioner til rengøring og bortskaffelse af applikatoren.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

**Repræsentant**

Gedeon Richter Nordics AB

Barnhusgatan 22

111 23 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62712

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. august 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. december 2023