

Vagifem 10 Mikrogramm Vaginaltabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Vaginaltablette enthält:

Estradiol 10 µg als Estradiol-Hemihydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Vaginaltablette.

Weißer bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung NOVO 278 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).

Bei Frauen über 65 Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Vagifem wird mit Hilfe des Applikators intravaginal eingeführt.

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 wie 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 unter 4.4).

Ein Wechsel zu dem höher dosierten Produkt Vagifem 25 Mikrogramm sollte in Betracht gezogen werden, falls die Therapie nach drei Monaten nicht zu einer zufriedenstellenden Linderung der Symptome geführt hat.

Vagifem kann sowohl bei Frauen mit intaktem wie auch ohne intakten Uterus angewendet werden.

Während der Therapie, insbesondere während der ersten zwei Wochen der täglichen Anwendung kann eine minimale systemische Resorption auftreten, aber da der Estradiolspiegel im Plasma gewöhnlich die normalen postmenopausalen Werte nicht übersteigt, wird eine Gabe von Gestagen nicht empfohlen.

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

Anwendung:

1. Die Blisterpackung an dem 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
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere idiopathische oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (z.B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolien)
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankungen oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberfunktionstests nicht normalisiert haben
- bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen 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/Kontrolluntersuchung

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 Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientin sollte 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. Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass die nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe einer systemischen Estrogentherapie auftreten bzw. sich verschlechtern können:

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

Aufgrund der lokalen Applikation einer geringen Estrogendosis wie dies bei Vagifem der Fall ist, 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 Auftreten einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

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

Endometriumhyperplasie

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 oder ein Endometriumkarzinom auszuschließen.

Das Risiko für ein Endometriumkarzinom nach einer oralen Estrogenmonotherapie ist sowohl von der Dauer der Behandlung als auch von der Estrogendosis abhängig. Die Estradioldosis in Vagifem ist sehr niedrig und die Behandlung erfolgt lokal. Eine geringe systemische Resorption kann bei manchen Patientinnen erfolgen, insbesondere während der ersten zwei Wochen, während der die Anwendung einmal pro Tag erfolgt (siehe Abschnitt 5.2). Unter der lokalen Estrogentherapie von Vagifem wird kein systemischer Effekt erwartet und die Zugabe eines Gestagens wird nicht empfohlen.

In der Regel sollen Estrogene nicht länger als ein Jahr verordnet werden, ohne dass eine jährliche allgemeine und gynäkologische Untersuchung vorgenommen wird.

Falls zu irgendeinem Zeitpunkt der Therapie Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten, muss der Ursache nachgegangen werden, um eine bösartige Entartung des Endometriums auszuschließen; dies kann eine Biopsie des Endometriums einschließen.

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

Eine reine Estrogentherapie kann zu präkanzeröser oder bösartiger Veränderung in Endometrioseherden führen. Daher ist bei der Anwendung von Vagifem bei Frauen, die eine Hysterektomie aufgrund einer Endometriose hatten, Vorsicht geboten, insbesondere wenn bekannt ist, dass Endometrioseherde vorhanden sind.

Vagifem ist ein lokal wirkendes, niedrig dosiertes Estradiolpräparat, daher ist das Auftreten der unten aufgeführten Erkrankungen weniger wahrscheinlich als bei einer systemischen Estrogentherapie.

Brustkrebs

Eine systemische Estrogen- oder Estrogen-Gestagentherapie kann das Risiko von Brustkrebs erhöhen. Das relative Risiko für Brustkrebs bei konjugierten equinen Estrogenen oder bei Estradiol war größer, wenn ein Gestagen beigefügt war, sowohl bei sequentieller wie auch kontinuierlicher Therapie und ungeachtet des Gestagentyps. In einer großen randomisierten klinischen Studie (WHI-Studie) zeigte sich bei hysterektomierten postmenopausalen Frauen, die mit nur konjugierten equinen Estrogenen alleine behandelt wurden, kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs.

Venöse Thromboembolien

Eine systemische Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem erhöhten relativen Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien.

In einer Behandlungsgruppe der WHI-Studie, in der eine reine Estrogentherapie angewendet wurde, war das Risiko für VTE (tiefe Venenthrombose und Lungenembolien) bei Frauen, die täglich konjugierte equine Estrogene erhielten, erhöht gegenüber den Frauen, die Placebo erhielten (30 gegenüber 22 in 10.000 Frauenjahren). Das Auftreten einer VTE ist im ersten Jahr der Behandlung wahrscheinlicher als danach.

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören eine entsprechende persönliche oder familiäre Belastung, ein erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²) sowie ein systemischer Lupus erythematosus (SLE). Das VTE-Risiko kann bei längerer Immobilisierung, einem schwereren Trauma oder einer

größeren Operation zeitweilig erhöht sein. Wenn nach einer vorgesehenen Operation, vor allem im abdominellen oder orthopädischen Bereich an den unteren Extremitäten, mit einer längeren Immobilisierung zu rechnen ist, sollte erwogen werden, ob eine zeitweilige Unterbrechung der Hormonsubstitutionstherapie 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff möglich ist. Die Behandlung sollte ggf. erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der Hormonsubstitution entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen müssen darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot). Bei Frauen, die bereits mit Anticoagulantien behandelt werden, muss das Nutzen/Risiko-Verhältnis einer HRT-Behandlung besonders vorsichtig abgewogen werden.

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gibt es keine Hinweise, dass eine Estrogenmono- oder eine kombinierte Estrogen-Gestagentherapie vor koronarer Herzkrankheit schützt.

Schlaganfall

In einer Subgruppe der WHI, in der eine reine Estrogentherapie angewendet wurde, wurde ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall bei Frauen, die täglich konjugierte Estrogene (CE 0,625 mg) gegenüber Frauen, die Placebo erhielten, gefunden (45 gegenüber 33 in 10.000 Frauenjahre). Das erhöhte Risiko zeigte sich nach dem ersten Behandlungsjahr und blieb bestehen.

Ovarialkarzinom

Die Langzeitanwendung (mindestens 5 oder 10 Jahre) von Estrogen-Monoarzneimitteln und Estrogen/Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie war in einigen epidemiologischen Studien mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden.

Sonstige Erkrankungsstände

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen in den ersten Wochen der Behandlung sorgfältig beobachtet werden.

Es gibt keinen schlüssigen Hinweis auf eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten durch eine Hormonsubstitutionstherapie. Aus der WHI-Kombi-Studie gibt es Hinweise über ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die mit einer kontinuierlich kombinierten systemischen HRT, bestehend aus konjugierten equinen Estrogenen (CEE) und Medroxyprogesteronacetat (MPA), nach dem 65. Lebensjahr beginnen. Es ist nicht bekannt, ob diese Ergebnisse auch auf jüngere postmenopausale Frauen oder andere HRT-Produkte übertragbar sind.

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

Aufgrund des sehr geringen Anteils von Estradiol in Vagifem und der lokalen Anwendung sind klinisch relevante, systemische Wechselwirkungen nicht zu erwarten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Vagifem ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Vagifem zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden. Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogenexposition des Fötus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fötotoxischen 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 673 Patientinnen wurden mit Vagifem 10 Mikrogramm in klinischen Studien behandelt, inklusive über 497 Patientinnen, die bis zu 52 Wochen behandelt wurden.

Estrogenbezogene Nebenwirkungen wie Brustspannen, periphere Ödeme und postmenopausale Blutungen wurden unter Vagifem 10 Mikrogramm sehr selten berichtet (ähnlich wie unter Placebo), falls sie auftreten, sind sie am Anfang einer Behandlung am wahrscheinlichsten. Die Nebenwirkungen, die häufiger bei Patientinnen beobachtet wurden, die mit Vagifem 10 Mikrogramm behandelt wurden als bei Patientinnen, die mit Placebo behandelt wurden, und die möglicherweise mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, sind unten aufgeführt.

Organsystem	häufig ≥1/100 bis <1/10	gelegentlich ≥1/1.000 bis <1/100	selten ≥1/10.000 bis <1/1.000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektionen der Scheide	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	Übelkeit	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	vaginale Hämorrhagie, vaginaler Ausfluss oder vaginale Beschwerden		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	
Untersuchungen		Gewichtszunahme	
Gefäßkrankungen		Hitzewallungen Erhöhter Blutdruck	

Erfahrung nach der Markt-Einführung:

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 Patientinnenjahre).

- gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen): Brustkrebs, Endometriumkarzinom
- Erkrankungen des Immunsystems: Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B.: anaphylaktische Reaktion/Schock)
- Stoffwechsel- oder Ernährungsstörung: Flüssigkeitsretention
- Psychische Erkrankungen: Schlaflosigkeit
- Erkrankungen des Nervensystems: Verschlimmerung von Migräne
- Gefäßkrankungen: tiefe Venenthrombose
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhoe
- Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes: Urticaria, 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
- Untersuchungen: Gewichtszunahme, erhöhte Estrogenspiegel

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden im Zusammenhang mit einer systemischen Estrogenbehandlung genannt:

- Myokardinfarkt, kongestive Herzerkrankung
- Schlaganfall
- Erkrankungen der Gallenblase
- Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes: Chloasma, Erythema multifforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- Größenzunahme von Fibroiden
- Epilepsie
- Libidoveränderungen
- Verschlechterung von Asthma
- wahrscheinliche Demenz (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Körpereigenes 17 β -Estradiol induziert und erhält die primären und sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale. Der biologische Effekt von 17 β -Estradiol wird durch eine Reihe von spezifischen Estrogenrezeptoren umgesetzt. Der Steroidrezeptorkomplex ist an die DNS der Zelle gebunden und induziert die Synthese spezifischer Proteine.

Zur Reifung des Vaginalepithels werden Estrogene benötigt. Estrogene erhöhen die Zahl der Superfizial- 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.

Eine 12-monatige, doppel-blinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppenvergleich wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Vagifem 10 Mikrogramm bei der Behandlung von Symptomen postmenopausaler vaginaler Atrophie zu untersuchen.

Nach 12 Wochen Behandlung mit Vagifem 10 Mikrogramm verbesserten sich im Vergleich zu Placebo gegenüber Studienbeginn die drei primären Endpunkte signifikant: der vaginale Maturationsindex, Normalisierung des vaginalen pH-Wertes und Linderung der moderaten/schweren, von den Patientinnen als am schlimmsten empfundenen urogenitalen Symptome.

Die endometriale Sicherheit von Vagifem 10 Mikrogramm wurde in der oben angegebenen Studie und einer zweiten offenen multizentrischen Studie bewertet. Insgesamt wurden bei 386 Frauen eine Endometriumbiopsie zu Beginn und am Ende der 52 Wochen dauernden Behandlung durchgeführt. Hyperplasien und/oder Karzinome traten mit einer Häufigkeit von 0,52 % (95 % CI 0,06, 1,86 %) auf, woraus sich kein erhöhtes Risiko ableiten lässt.

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 10 Mikrogramm Tabletten systemisch resorbiert wurde. Es wurde per 1:1-Randomisierung festgelegt, ob 10 Mikrogramm oder 25 Mikrogramm Vagifem verabreicht wurde. Die Plasmalevel von Estradiol (E2), Estron (E1) und Estronsulfat (E1S) wurden bestimmt. Die $AUC_{(0-24)}$ für Plasma E2 Level stieg fast proportional nach der Verabreichung von 10 Mikrogramm und 25 Mikrogramm Vagifem an. Die $AUC_{(0-24)}$ weist auf höhere systemische Estradiollevel gegenüber Studienbeginn für 10 Mikrogramm E2 Tabletten an den Behandlungstagen 1, 14 und 83 hin, statistisch signifikant höher waren die Werte an den Tagen 1 und 14 (Tabelle 1). Die durchschnittliche Plasma E2 Konzentration ($C_{ave(0-24)}$) an allen ausgewerteten Tagen blieb jedoch bei allen Patientinnen innerhalb des postmenopausalen Bereichs. 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.

Tabelle 1 Werte der PK Parameter für Plasma Estradiol (E2) Konzentrationen:

	Vagifem 10 Mikrogramm	
	$AUC_{(0-24)}$ pg.h/ml (geometrisches Mittel)	$C_{ave(0-24)}$ pg/ml (geometrisches Mittel)
Tag -1	75,65	3,15
Tag 1	225,35	9,39
Tag 14	157,47	6,56
Tag 82	44,95	1,87
Tag 83	111,41	4,64

Die Werte von Estron und Estronsulfat nach 12 Wochen Verabreichung von Vagifem 10 Mikrogramm lagen nicht über den Werten zu Beginn, d. h. es konnte keine Akkumulation von Estron oder Estronsulfat festgestellt werden.

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.

Metabolismus

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 10 Mikrogramm wurde nur bei postmenopausalen Frauen im Alter von 60-70 Jahren (Durchschnittsalter 65,4) bewertet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

17 β -Estradiol ist eine gut bekannte Substanz beim Menschen. Vorklinische Studien haben keine zusätzlichen für die klinische Sicherheit relevanten Daten neben denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation aufgeführt sind, ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: 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 im Kühlschrank lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

18er Packungen enthalten 3 Blisterpackungen mit je 6 Applikatoren mit je einer Vaginaltablette.

24er Packungen enthalten 4 Blisterpackungen mit je 6 Applikatoren mit je einer Vaginaltablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung: Novo Nordisk, Bagsvard, Dänemark.

8. Zulassungsnummer: 1-29123

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 15. April 2010.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig.