

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rewellfem 10 Mikrogramm Vaginaltabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Vaginaltablette enthält Estradiol-Hemihydrat, entsprechend 10 Mikrogramm Estradiol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Vaginaltablette

Weißer, runde Filtablette mit der Prägung „E“ auf einer Seite. Der Durchmesser der Tablette beträgt ungefähr 6 mm.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

##### Dosierung

Vor Beginn der Therapie mit Rewellfem sind vaginale Infektionen zu behandeln.

Mit der Behandlung kann an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

##### *Initiale Dosis*

Eine Vaginaltablette täglich über zwei Wochen.

##### *Erhaltungsdosis*

Eine Vaginaltablette zweimal pro Woche.

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).

Bei estrogenhaltigen Produkten zur vaginalen Anwendung, bei denen die systemische Exposition gegenüber Estrogen innerhalb des normalen postmenopausalen Bereichs bleibt, wie bei Rewellfem, wird eine zusätzliche Behandlung mit einem Gestagen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 „Endometriumhyperplasie und -krebs“).

Falls eine Dosis vergessen wurde, soll diese so bald als möglich nachgeholt werden. Eine doppelte Dosis ist aber zu vermeiden.

### Art der Anwendung

Rewellfem wird als lokale Estrogentherapie mit Hilfe eines Applikators intravaginal eingeführt.

#### Wie Rewellfem angewendet wird:

1. Den Applikator aus der Schutzfolie nehmen.
2. Während das Röhrchen festgehalten wird, den Kolben des Applikators bis zum Ende herausziehen. Eine Vaginaltablette fest in den Halter (breites Ende) des Applikator-Röhrchens einlegen.
3. Den Applikator vorsichtig so tief in die Vagina einführen, bis ein leichter Widerstand zu fühlen ist (8 – 10 cm).
4. Zur Freigabe der Vaginaltablette den Kolben bis zum Ende hineindrücken. Die Tablette wird sofort an der Vaginalwand haften bleiben. Sie wird nicht herausrutschen, wenn die Patientin aufsteht oder läuft.
5. Nach jedem Gebrauch und vor erneutem Gebrauch muss der Applikator gereinigt werden. Sowohl das Röhrchen als auch der Kolben sind mit einer milden Seife zu reinigen und mit warmem Leitungswasser gründlich abzuspülen. Röhrchen und Kolben sollen auf einer sauberen Fläche (z. B. einem Papierhandtuch) an der Luft trocknen gelassen werden.
6. Der Applikator ist zu verwenden, bis die Packung leer ist (18- oder 24-mal). Danach kann er über den Hausmüll entsorgt werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- Bestehende oder frühere estrogenabhängige maligne Tumoren (z. B. Endometriumkarzinom) bzw. ein entsprechender Verdacht
- 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
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Porphyrie

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eine Hormonersatztherapie (HRT) soll nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sind in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abzuwägen. Eine HRT soll nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

#### Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormontherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) hat sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen zu orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sind darüber aufzuklären, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe Abschnitt „Brustkrebs“ unten). 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 Rewellfem zeigt, dass es während der Behandlung zu einer sehr niedrigen systemischen Resorption von Estradiol (siehe Abschnitt 5.2) kommt; da es sich jedoch um eine HRT 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 sind engmaschig zu überwachen, 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 Tumoren, 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 Rewellfem zeigt, dass es während der Behandlung zu einer sehr niedrigen systemischen Resorption von Estradiol kommt (siehe Abschnitt 5.2). 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

Frauen mit intaktem Uterus, die mit einer Estrogenmonotherapie behandelt wurden, sind vor Beginn einer Therapie mit Rewellfem sorgfältig zu untersuchen, um eine Hyperstimulation des Endometriums und ein Endometriumkarzinom auszuschließen.

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Endometriumhyperplasie- und –karzinomrisiko erhöht, wenn systemische Estrogene alleine für längere Zeit angewendet werden. Bei estrogenhaltigen Produkten, die vaginal verabreicht werden und bei denen die systemische Exposition gegenüber Estrogen innerhalb des normalen postmenopausalen Bereichs bleibt, wie bei Rewellfem, wird die zusätzliche Gabe eines Gestagens nicht empfohlen.

Während der Behandlung mit Vaginaltabletten mit 10 Mikrogramm Estradiol kann es bei manchen Patientinnen zu einem geringen Grad zu einer systemischen Resorption kommen, insbesondere während der ersten beiden Wochen einer einmal täglichen Anwendung. Jedoch blieben die durchschnittlichen E2-Plasmakonzentrationen ( $C_{\text{ave (0-24)}}$ ) an allen beurteilten Tagen bei allen Probandinnen innerhalb des normalen postmenopausalen Bereichs (siehe Abschnitt 5.2).

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

In der Regel ist eine Estrogensatztherapie nicht länger als ein Jahr zu verordnen, 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 ist zu raten, ihren Arzt zu kontaktieren, falls Durchbruch- oder Schmierblutungen bei der Behandlung mit Rewellfem auftreten.

Estrogenstimulation ohne Kombination mit einem Gestagen kann zu einer prämaligen oder malignen Transformation residualer Endometrioseherde führen. Daher ist Vorsicht geboten bei Frauen, bei denen aufgrund von Endometriose eine Hysterektomie vorgenommen wurde, insbesondere, falls residuale Endometrioseherde bekannt sind.

Die folgenden Risiken wurden im Zusammenhang mit *systemischer* HRT in Verbindung gebracht und gelten für Estrogenprodukte zur vaginalen Anwendung, bei denen die systemische Exposition gegenüber Estrogen innerhalb des normalen postmenopausalen Bereichs liegt, in geringerem Umfang. Sie sind jedoch bei Langzeit- oder wiederholter Anwendung des Produkts zu berücksichtigen.

#### Brustkrebs

Die epidemiologische Evidenz aus einer großen Metaanalyse weist auf kein zusätzliches Brustkrebsrisiko bei Frauen ohne Brustkrebs in der Anamnese hin, die niedrig dosierte Estrogene vaginal anwenden. Es ist nicht bekannt, ob die vaginale Anwendung niedrig dosierter Estrogene das Wiederauftreten von Brustkrebserkrankungen fördert.

#### Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Die epidemiologische Evidenz aus einer großen Metaanalyse deutet auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen hin, die eine *systemische* HRT mit Estrogen-Monopräparaten anwendeten, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Absetzen der Therapie mit der Zeit abnimmt.

#### Venöse Thromboembolien

Eine *systemische* HRT ist mit einem 1,3 – 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT 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/m<sup>2</sup>), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (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 ist erst dann wieder aufzunehmen, 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 ist die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens zu beraten (durch das Screening wird nur ein Teil der thrombophilen Defekte identifiziert).

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 Antikoagulanzen ist vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abzuwägen.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der Therapie entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (z. B. schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

#### Koronare Herzkrankheit (KHK)

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

#### Ischämischer Schlaganfall

Die *systemische* Estrogen-Monotherapie ist mit einem bis zu 1,5-fach 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 (siehe Abschnitt 4.8).

#### Sonstige Erkrankungszustände

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

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonersatztherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (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 corticoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Anstieg 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) resultiert wahrscheinlich in einer weniger stark ausgeprägten 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.

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

Die Evidenz bezüglich der mit der HRT verbundenen Risiken bei der Behandlung der vorzeitigen Menopause ist begrenzt. Aufgrund des niedrigen absoluten Risikos bei jüngeren Frauen kann das Verhältnis von Nutzen und Risiken für diese Frauen jedoch günstiger sein als bei älteren Frauen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der vaginalen Verabreichung und der sehr geringen systemischen Resorption sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit Rewellfem nicht zu erwarten. Jedoch sind Wechselwirkungen mit anderen lokal angewendeten vaginalen Behandlungen in Betracht zu ziehen.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Rewellfem ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Rewellfem zur Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung sofort beendet werden. Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Estrogenexposition des Fetus relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

##### Stillzeit

Rewellfem 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 Vaginaltabletten mit 10 Mikrogramm Estradiol in klinischen Studien behandelt, inklusive über 497 Patientinnen, die bis zu 52 Wochen behandelt wurden. In einer sechswöchigen Studie mit Vaginaltabletten mit 10 Mikrogramm Estradiol, an der insgesamt 430 Patientinnen teilnahmen, wurde das Nebenwirkungsprofil, das aus der initialen klinischen Studie bekannt war, bestätigt.

Estrogenbezogene Nebenwirkungen wie Brustschmerz, periphere Ödeme und postmenopausale Blutungen wurden im geringen Maße, vergleichbar mit dem Placebo, berichtet, aber wenn sie auftreten, dann sind sie am Anfang der Behandlung am wahrscheinlichsten.

Die Nebenwirkungen, die mit einer höheren Frequenz bei Patientinnen, die mit Vaginaltabletten mit 10 Mikrogramm Estradiol behandelt wurden, im Vergleich zum Placebo auftraten und daher möglicherweise im Zusammenhang mit der Behandlung stehen, sind untenstehend aufgeführt.

Systemorganklasse	Häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vulvovaginale Pilzinfektion
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	
Gefäßerkrankungen		Hitzewallung, Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Vaginale Blutung, vaginaler Ausfluss oder vaginale Beschwerden	

Systemorganklasse	Häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )
Untersuchungen		Gewicht erhöht

#### 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 25 Mikrogramm Estradiol. Die Melderate dieser spontanen Nebenwirkungen ist sehr selten ( $< 1/10\ 000$  Patientennjahre).

- Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasien (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
- Gefäßerkrankungen: tiefe Venenthrombose
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö
- Erkrankungen der Haut- und des Unterhautgewebes: 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
- Untersuchungen: Gewichtszunahme, erhöhte Estrogenspiegel

Weitere Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit einer systemischen Estrogen-Gestagen-Therapie berichtet. Risikoabschätzungen wurden anhand der systemischen Anwendung vorgenommen und es ist nicht bekannt, wie diese auf die lokale Behandlung übertragbar sind:

- Erkrankungen der Gallenblase
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- Wahrscheinliche Demenz bei einem Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).

#### Klasseneffekte im Zusammenhang mit systemischer HRT

Die folgenden Risiken wurden mit der systemischen HRT in Verbindung gebracht und gelten in geringerem Maße für Estrogenprodukte zur vaginalen Anwendung, bei denen die systemische Exposition gegenüber Estrogen im normalen postmenopausalen Bereich bleibt.

#### Ovarialkarzinom

Die Anwendung einer systemischen HRT wurde mit einem geringfügig erhöhten Risiko für Ovarialkarzinome in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit eine systemische HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43, 95%-KI 1,31 - 1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt etwa 1 zusätzlicher Fall pro 2 000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2 000 Frauen diagnostiziert.

#### Risiko für venöse Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), d. h. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen, oder einer Lungenembolie, ist bei einer systemischen HRT um das 1,3 - 3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

#### **WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger Anwendung**

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz bei 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Risikoverhältnis und 95%-KI	Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen
<b>Orale Estrogen-Monotherapie*</b>			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
* Studie bei Frauen ohne Uterus			

#### Risiko für einen ischämischen Schlaganfall

Die Anwendung einer *systemischen* HRT ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach 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, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall\* nach 5-jähriger HRT**

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz bei 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Risikoverhältnis und 95%-KI	Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)
* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.			

#### 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, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 ÖSTERREICH  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Rewellfem ist für die intravaginale Anwendung bestimmt. Die Estradioldosis ist sehr niedrig. Eine Überdosierung ist daher 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 $\beta$ -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch.

Endogenes 17 $\beta$ -Estradiol induziert und erhält die primären und sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale. Die biologische Wirkung von 17 $\beta$ -Estradiol erfolgt über eine Reihe spezifischer Estrogenrezeptoren. Der Steroidrezeptorkomplex ist an die DNA der Zellen gebunden und induziert die Synthese spezifischer Proteine.

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.

Behandlung von vaginalen Estrogenmangelsymptomen: Vaginal verabreichtes Estrogen lindert die Symptome einer durch Estrogenmangel bedingten vaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen.

Eine 12-monatige, doppelblinde, randomisierte, parallele, placebokontrollierte, multizentrische Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Vaginaltabletten mit 10 Mikrogramm Estradiol zur Behandlung postmenopausaler vaginaler Atrophie-Symptome zu untersuchen.

Nach 12-wöchiger Behandlung mit Vaginaltabletten mit 10 Mikrogramm Estradiol zeigte die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zur Placebo-Behandlung signifikante Verbesserungen in den drei primären Endpunkten: Vaginaler Reifungsindex und -wert, Normalisierung des vaginalen pH-Wertes und Linderung der von den Testpersonen als am lästigsten empfundenen mäßigen/schweren urogenitalen Symptome.

Die endometriale Sicherheit von Vaginaltabletten mit 10 Mikrogramm Estradiol wurde in der oben genannten Studie und einer zweiten, offenen, multizentrischen Studie untersucht. Insgesamt wurde bei 386 Frauen zu Beginn und am Ende der 52-wöchigen Behandlung eine Endometrialbiopsie durchgeführt. Die Inzidenzrate einer Hyperplasie und/oder eines Karzinoms betrug 0,52 % (95%-KI 0,06%, 1,86%), was auf kein erhöhtes Risiko hinweist.

Eine 6-wöchige placebokontrollierte Studie mit Vaginaltabletten mit 10 Mikrogramm Estradiol bestätigte signifikante Verbesserungen des vaginalen Reifungswertes und eine Normalisierung des pH-Wertes.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Estrogene werden gut von der Haut, Schleimhaut und dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach der vaginalen Anwendung wird Estradiol resorbiert 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 einer 10-Mikrogramm-Vaginaltablette systemisch resorbiert wurde. Es wurde per 1 : 1-Randomisierung festgelegt, ob 10-Mikrogramm- oder 25-Mikrogramm-Estradiol-Vaginaltabletten verabreicht wurden. Die Plasmaspiegel von Estradiol (E2), Estron (E1) und Estronsulfat (E1S) wurden bestimmt. Die AUC<sub>(0-24)</sub> für E2-Plasmakonzentrationen nahm nahezu proportional nach der Verabreichung von 10-Mikrogramm- und 25-Mikrogramm-Estradiol-Vaginaltabletten zu. Die AUC<sub>(0-24)</sub> weist an den Behandlungstagen 1, 14 und 83 auf höhere systemische Estradiolspiegel für die 10-Mikrogramm-E2-Tablette im Vergleich zum Studienbeginn hin, mit einer statistischen Signifikanz an den Tagen 1 und 14 (Tabelle 1). Jedoch blieben die durchschnittlichen E2-Plasmakonzentrationen (C<sub>ave(0-24)</sub>) an allen gemessenen Zeitpunkten bei allen Probandinnen innerhalb des normalen postmenopausalen Bereichs. Die Daten der Tage 82 und 83 weisen im Vergleich zu denen zu Beginn darauf hin, dass es keinen kumulativen Effekt während der zweiwöchigen Erhaltungstherapie gibt.

**Tabelle 1 Werte der PK-Parameter für Plasma-Estradiol(E2)-Konzentrationen: Vaginaltablette mit 10 Mikrogramm Estradiol**

	AUC <sub>(0-24)</sub> pg·h/ml (geom. Mittel)	C <sub>ave (0-24)</sub> pg/ml (geom. 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 Estron- und Estronsulfat-Spiegel überstiegen nach 12 Wochen der Verabreichung von Vaginaltabletten mit 10 Mikrogramm Estradiol nicht den Ausgangswert, d. h. es wurde keine Akkumulation von Estron oder Estronsulfat beobachtet.

Eine weitere 14-tägige Pharmakokinetik-Studie mit Rewellfem bestätigte diese Ergebnisse.

#### 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 Sexualhormonbindende 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

Estradiol, Estron und Estriol werden zusammen mit Glucuroniden und Sulfat-Konjugaten im Urin ausgeschieden.

#### Spezielle Populationen

Das Ausmaß der systemischen Resorption von Estradiol während der Behandlung mit Vaginaltabletten mit 10 Mikrogramm Estradiol wurde nur bei postmenopausalen Frauen im Alter von 60 – 70 Jahren (Durchschnittsalter 65,4) bewertet.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Hypromellose  
Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
Magnesiumstearat

Filmüberzug  
Hypromellose  
Macrogol

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Rewellfem 10 Mikrogramm Vaginaltabletten sind in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt. Die Blisterpackungen sind, zusammen mit den separat in Folie verpackten Applikatoren, in Faltschachteln verpackt.

Packungsgrößen:

18 oder 24 Vaginaltabletten mit je einem Applikator in jeder Schachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

17 $\beta$ -Estradiol stellt möglicherweise ein Risiko für die aquatische Umwelt, insbesondere für Fische, dar.

Siehe Abschnitt 4.2 zu den Hinweisen zur Reinigung und Entsorgung des Applikators.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Ungarn

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z.Nr.: 140403

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. November 2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

03.2022

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig