

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Noviana 0,5 mg/0,1 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää:

Estradiolia 0,5 mg (estradiolihemihydraattina) ja noretisteroniasetaattia 0,1 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 37,5 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 6 mm. Tableteissa on toisella puolella koodi NOVO 291 ja toisella puolella Novo Nordiskin logo (Apis-härkä).

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Estrogeenin puutosoireiden hormonikorvaushoito postmenopausaalisille naisille, joiden viimeisistä kuukautisista on kulunut enemmän kuin yksi vuosi.

Käytöstä yli 65-vuotiaille naisille on vain vähän kokemuksia.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Noviana on hormonikorvaushoidossa käytettävä yhdistelmävalmiste, jossa jokainen tabletti sisältää sekä estradiolia että noretisteroniasetaattia (jatkuva kombinaatiohoito). Noviana on tarkoitettu käytettäväksi naisille, joilla on kohtu jäljellä. Tabletit otetaan suun kautta, yksi tabletti kerran päivässä keskeytyksettä, mieluummin aina samaan aikaan päivästä.

Vaihdevuosisoireiden hoidossa tulee sekä aloitettaessa että hoidon jatkuessa käyttää pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Jos hoitovaste on 3 kuukauden hoidon jälkeen riittämätön, eli oireet eivät ole lieventyneet, saattaa olla aiheellista vaihtaa vahvempaan yhdistelmävalmisteeseen, kuten Activelle 1 mg/0,5 mg -tabletteihin.

Noviana-hoito voidaan aloittaa minä tahansa päivänä naisille, joilla ei ole kuukautisia ja jotka eivät ole saaneet hormonikorvaushoitoa tai naisille, jotka siirtyvät Noviana-hoitoon toisesta hormonikorvaushoidosta käytettävästä jatkuvasta estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteesta. Naisille, jotka siirtyvät jaksottaisesta hormonikorvaushoidosta Noviana-hoitoon, hoito aloitetaan heti kuukautisten kaltaisen vuodon loppumisen jälkeen.

Jos potilas on unohtanut ottaa tabletin, se tulee ottaa niin pian kuin mahdollista seuraavien 12 tunnin aikana. Jos aikaa on kulunut yli 12 tuntia, ottamatta jäänyt tabletti tulee hävittää. Annoksen unohtaminen saattaa lisätä läpäisy- ja tiputteluvuodon todennäköisyyttä.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu rintasyöpä
- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu estrogeeniriippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. endometriumsyöpä)
- Selvittämätön genitaaliverenvuoto
- Hoitamaton endometriumien liikakasvu
- Nykyinen tai aiemmin sairastettu laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Todettu tromboottinen häiriö (esim. C-proteiinin, S-proteiinin tai antitrombiinin puutos (ks. kohta 4.4))
- Aktiivinen tai aiemmin esiintynyt valtimon tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- Akuutti tai aikaisemmin sairastettu maksasairaus, mikäli maksan toimintakoetulokset eivät ole normalisoituneet
- Todettu yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Porfyria.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaihevuosioireita hoidettaessa hormonikorvaushoito tulee aloittaa vain sellaisten oireiden hoitoon, jotka heikentävät elämänlaatua. Haitta-hyöty-suhteen huolellinen arviointi tulee tehdä kaikissa tapauksissa ainakin kerran vuodessa, ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa vain niin kauan kuin hoidosta saatava hyöty ylittää riskit.

Näyttöä hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä ennenaikaisen menopaussin hoidossa on vähän. Koska absoluuttinen riskitaso nuoremmilla naisilla on kuitenkin pieni, hyöty-riski-tasapaino näillä naisilla saattaa olla edullisempi kuin vanhemmilla naisilla.

#### Lääketieteellinen tutkimus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista on selvítettävä potilaan täydellinen henkilökohtainen ja sukua koskeva sairaushistoria. Fyysinen (mukaanlukien lantion alue ja rinnat) tutkimus tulee tehdä ottaen huomioon sairaushistoria sekä vasta-aiheet ja varoitukset. Hoidon aikana suositellaan tehtäväksi määrääjain tarkastuksia, joiden tiheys ja laajuus määräytyy kunkin naisen yksilöllisen terveydentilan mukaan. Naisille tulee neuvoa, minkälaisista rinnoissa tapahtuvista muutoksista tulee kertoa hoitavalle lääkärille tai hoitajalle (ks. 'Rintasyöpä' alla). Rintojen tutkimukset, joihin kuuluu tarkoituksenmukaiset kuvantamismenetelmät, esim. mammografia, tulee suorittaa voimassaolevan hoitokäytännön mukaisesti ja yksilön kliiniset tarpeet huomioiden.

#### Tilat, joita tulee tarkkailla

Jos potilaalla on tai on ollut alla mainittuja tautitiloja, ja/tai ne ovat vaikeutuneet raskauden tai aiemman hormonikorvaushoidon aikana, on potilaan tilaa seurattava tarkasti. On otettava huomioon, että nämä tilat saattavat uusiutua tai vaikeutua Noviana-hoidon aikana. Tällaisia tautitiloja ovat erityisesti:

- Leiomyooma (kohdun hyvänlaatuinen kasvain) tai endometrioosi
- Tromboembolisen sairauden riskitekijät (ks. alla)
- Riskitekijät estrogeeniriippuvaisille kasvaimille, esim. ensimmäisen asteen periytyvyys rintasyövässä

- Korkea verenpaine
- Maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes mellitus, johon liittyy tai ei liity verisuonimuutoksia
- Sappikivitauti
- Migreeni tai (kova) päänsärky
- SLE (systemic lupus erythematosus)
- Aiemmin sairastettu endometriumin liikakasvu (ks. alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi.

#### Syyt hoidon välittömään keskeyttämiseen

Hoito tulee lopettaa, mikäli ilmenee vasta-aiheita sekä seuraavissa tilanteissa:

- Keltaisuus tai maksan toimintahäiriö
- Verenpaineen merkittävä nousu
- Uusi migreenityyppisen päänsäryn puhkeaminen
- Raskaus.

#### Endometriumin liikakasvu ja syöpä

Endometriumin liikakasvun ja endometriumsyövän riski kasvaa naisilla, joilla on kohtu jäljellä, kun he käyttävät pelkkää estrogeenia pitkäjaksoisesti. Raportoitu endometriumsyövän riskin kasvu pelkkää estrogeenia käyttävillä naisilla vaihtelee kaksinkertaisesta kaksitoistakertaiseksi verrattuna naisiin, jotka eivät käytä estrogeenia. Riskin kasvu riippuu hoidon kestosta ja estrogeenin annoksesta (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski voi pysyä korkeana yli 10 vuotta.

Pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon liittyvää suurentunutta riskiä voidaan ehkäistä lisäämällä hoitoon progestiini jaksottain vähintään 12 päiväksi kuukauden/28 päivän syklin aikana tai jatkuvana estrogeeni-progestiinihoitona naisille, joilla on kohtu jäljellä.

Läpäisy- ja tippeluvuotoa saattaa esiintyä hoidon ensimmäisinä kuukausina. Jos läpäisy- ja tippeluvuoto jatkuu hoidon ensimmäisten kuukausien jälkeen, ilmaantuu hoidon aikana tai jatkuu vielä hoidon lopettamisen jälkeen, sen syy tulee tutkia. Tutkimukseen saattaa sisältyä myös endometriumin biopsia pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi.

#### Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenemisen naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita, tai pelkkää estrogeenia käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa Women's Health Initiative (WHI) -tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyyseissä on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin 3 (1–4) vuoden käytön jälkeen.

Laajasta meta-analyyseistä saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito, lisää rintarauhaskudoksen tiivyyttä, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän radiologista havaittavuutta mammografiakuvista.

## Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen. Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

## Laskimotromboembolia

Hormonikorvaushoitoon on yhdistetty 1,3-3-kertainen riski laskimotromboemboolian (so. syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia) kehittymiselle. Embolian saaminen on todennäköisempää ensimmäisenä hoitovuotena kuin myöhäisemmässä vaiheessa (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on diagnosoituja trombofilisiä sairauksia, on suurentunut laskimotromboosiriski. Hormonikorvaushoito voi suurentaa tätä riskiä ja on sen vuoksi vasta-aiheinen sellaisille potilaille (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tunnettuja laskimotromboemboolian riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuri leikkaus, pitkittynyt immobilisaatio, liikalihavuus ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), raskaus/synnytyksen jälkeinen aika, SLE (systemic lupus erythematosus) ja syöpä. Suonikohjujen ja laskimotromboemboolian mahdollisesta yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Kuten kaikkien leikkauksesta toipuvien potilaiden kohdalla, ennalta ehkäiseviä toimenpiteitä leikkauksen jälkeisen laskimotromboemboolian estämiseksi tulee harkita. Jos elektiivistä leikkausta tiedetään seuraavan pitkittynyt immobilisaatio, suositellaan hormonikorvaushoidon keskeyttämistä väliaikaisesti 4-6 viikkoa ennen leikkausta. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen kuin potilas on täysin liikkeellä.

Naisille, joilla ei itsellään ole ollut laskimotromboembolioita, mutta joiden ensimmäisen asteen sukulaisella on ollut nuorena laskimotromboembolia, voidaan tarjota seulontaa sen jälkeen, kun heille on tarkkaan kerrottu sen rajoituksista (vain osa tromboottisista häiriöistä voidaan tunnistaa seulonnalla).

Hormonikorvaushoito on vasta-aiheinen, jos potilaalla on laskimon tromboembolinen häiriö, joka esiintyy suvussa, tai jos häiriö on 'vakava' (esim. antitrombiinin, S-proteiinin tai C-proteiinin puutos tai puutosten yhdistelmä).

Hormonikorvaushoidon hyöty-riski-suhteen huolellinen arviointi on tarpeen naisille, jotka käyttävät pysyvästi veren hyytymistä ehkäiseviä lääkkeitä.

Jos laskimon tromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, lääkehoito tulee keskeyttää. Potilaita tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos he tuntevat mahdollisia tromboemboolian oireita (esim. kivuliasta turvotusta jalassa, äkillistä rintakipua, hengenahdistusta).

## Sepelvaltimotauti

Tutkittaessa estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmistetta tai pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitovalmistetta satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa, ei ole saatu todisteita suojasta sydäninfarktia vastaan naisilla, jotka käyttävät näitä valmisteita ja joilla on tai ei ole sepelvaltimotauti.

Suhteellinen riski sairastua sepelvaltimotautiin käytettäessä estrogeeni-progestiiniyhdistelmä-valmistetta on hieman suurentunut. Koska sepelvaltimotautiriski on voimakkaasti riippuvainen iästä, estrogeeni-progestiiniyhdistelmän käytöstä johtuvien sepelvaltimotaudin lisätapausten määrä on hyvin vähäinen terveillä naisilla, jotka ovat lähellä menopaussia, mutta määrä kasvaa varttuneemmalla iällä.

### Iskeeminen aivohalvaus

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteseen ja pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen riskin suurentuminen. Tämä suhteellinen riski ei muutu iän myötä tai menopaussista kuluneen ajan myötä. Koska aivohalvauksen riski on kuitenkin voimakkaasti iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski naisilla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitovalmisteita, lisääntyy iän myötä (ks. kohta 4.8).

### Kilpirauhasen vajaatoiminta

Kilpirauhashormonikorvaushoitoa tarvitsevien potilaiden tulee tarkastuttaa kilpirauhasensa toiminta säännöllisesti hormonikorvaushoidon aikana varmistuakseen siitä, että kilpirauhashormonitasot pysyvät hyväksyttävissä rajoissa.

### Angioedeema

Estrogeenit voivat aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita, erityisesti naisilla, joilla angioedeema on perinnöllinen.

### Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, ja siksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta, tulee tarkkailla huolellisesti.

Hypertriglyseridemiaa sairastavia naisia tulee seurata tarkasti estrogeenihoidon tai hormonikorvaushoidon aikana, koska hypertriglyseridemiaa sairastavilla naisilla on estrogeenihoidon yhteydessä harvoin raportoitu voimakkaasti kohonnutta plasman triglyseridipitoisuutta, mikä on johtanut haimatulehdukseen.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa kilpirauhashormonin kokonaismäärän suurenemiseen mitattaessa proteiiniin sitoutunut jodi (PBI), T4:n (pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittäminen) tai T3:n (radioimmunologinen määrittäminen) pitoisuuksilla. T3-resiinin takaisinotto vähentyy, johtuen TBG:n määrän lisääntymisestä. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, so. kortikosteroidien sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuudet seerumissa voivat nousta johtaen vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuoli-hormonien kokonaismäärän suurenemiseen. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-1-antitrypsiini ja seruloplasmiiini) pitoisuudet saattavat nousta.

Hormonikorvausvalmisteiden käyttö ei paranna kognitiivisia toimintoja. On saatu joitain todisteita mahdollisesta demensian riskin lisääntymisestä naisilla, jotka alkoivat käyttää jatkuvaa yhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeenia 65 ikävuoden jälkeen.

Noviana-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule ottaa tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Estrogeenien ja progestiinin metabolia saattaa kiihtyä, jos samanaikaisesti käytetään sellaisia aineita, joiden tiedetään kiihdyttävän lääkeaineita metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450-entsyymejä. Tällaisia ovat mm. antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi).

Ritonaviiri, telapreviiri ja nelfinaviiri, vaikkakin tunnettuja vahvoina inhibiittoreina, sitävastoin osoittavat metaboliaa kiihdyttäviä ominaisuuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa. Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet saattavat kiihdyttää estrogeenien ja progestiinin metaboliaa.

Kliinisesti estrogeenien ja progestiinin kiihtynyt metabolia saattaa johtaa tehon heikkenemiseen ja kohdun vuotoprofiilin muuttumiseen.

Estrogeenihoito voi vaikuttaa joihinkin laboratoriokokeisiin, kuten glukoosirasituskokeeseen tai kilpirauhasen toimintatestiin.

Lääkeaineet, jotka inhiboivat maksan mikrosomaalisten lääkeaineita metabolisoivien entsyymien aktiivisuutta, esim. ketokonatsoli, saattavat lisätä Noviana-valmisteen vaikuttavien aineiden pitoisuuksia verenkierrossa.

Samanaikainen siklosporiinin ja Noviana-tablettien anto voi nostaa siklosporiini-, kreatiniini- ja transaminaasipitoisuuksia veressä. Tämä johtuu siklosporiinin vähentyneestä maksametaboliasta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Noviana-tabletteja ei tule käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Noviana-hoidon aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi. Kliinisesti, tiedot rajoitetusta määrästä raskaustapauksia osoittavat noretisteronin aiheuttavan haittavaikutuksia sikiölle. Naispuolisten sikiöiden maskuliinisoitumista havaittiin käytettäessä annoksia, jotka ovat suurempia kuin mitä normaalisti käytetään suun kautta otettavien ehkäisy- ja hormonikorvaushoitovalmisteiden koostumuksissa.

Tulokset useimmista tähänastisista epidemiologisista tutkimuksista, joissa sikiö on tahattomasti altistettu estrogeeni-progestiinkombinaatioille, eivät osoita teratogeenisiä tai fetotoksisia vaikutuksia.

##### Imetys

Noviana-tabletteja ei tule käyttää imetyksen aikana.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Noviana-tableteilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Kliiniset tutkimukset

Noviana-tablettien kliinisessä tutkimuksessa eniten raportoitu haittatapahtuma oli verenvuoto emättimestä. Kuusi kuukautta kestäneessä tutkimuksessa ensimmäisen kuukauden aikana 11 % naisista, neljännen kuukauden aikana 15 % naisista ja tutkimuksen lopussa 11 % naisista raportoiti

verenvuotoa tai tiputtelua. Alla olevassa taulukossa on lueteltu kaikki haittatapahtumat, joita esiintyi useammin Noviana-hoitoa saavilla potilailla kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä, ja jotka yleisesti ottaen ovat mahdollisesti hoitoon liittyviä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen ≥ 1/10</b>	<b>Yleinen ≥ 1/100; &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinainen ≥ 1/1 000; &lt; 1/100</b>	<b>Harvinainen ≥ 1/10 000; &lt; 1/1 000</b>
<b>Infektiot</b>		Vulvovaginaalinen hiivatulehdus, ks. myös 'Sukupuolielimet ja rinnat'		
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Yliherkkyys, ks. myös 'Iho ja ihonalainen kudος'	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>			Nesteretentio, ks. myös 'Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat'	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			Depressio tai depression vaikeutuminen Hermostuneisuus	
<b>Hermosto</b>		Päänsärky	Migreeni Huimaus	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Vatskipu Pahoinvointi	Vatsan pingotus Dyspepsia	
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>			Kutina tai urtikaria Alopesia Akne	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Selkäkipu Niskakipu Raajakipu	Jalkakrampit	
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Emättimen verenvuoto	Endometriumin paksuuntuminen Vulvovaginaalinen hiivatulehdus	Rintojen kipu Rintojen aristaminen	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			Perifeerinen turvotus	

#### Kauppaantuonnin jälkeiset kokemukset

Yllämainittujen haittavaikutusten lisäksi alla on mainittu spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia, joiden syy-yhteys Activelle-hoitoon on yleisesti arvioitu mahdolliseksi. Näiden spontaanien haittavaikutusilmoitusten määrä on hyvin harvinainen (< 1/10 000, tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)). Kauppaantuonnin jälkeisissä haittavaikutuksissa on aliraportointia, erityisesti silloin, kun haittavaikutukset ovat olleet merkitykseltään vähäisiä ja hyvin tunnettuja. Esitettyjä esiintymistiheyksiä tulee tulkita tässä valossa:

- Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit): Endometriumsyöpä
- Immuunijärjestelmä: Yleistyneet yliherkkyysreaktiot (esim. anafylaktinen reaktio/shokki)



- Psyykkiset häiriöt: Unettomuus, levottomuus, libidon aleneminen tai lisääntyminen
- Hermosto: Huimaus, aivohalvaus
- Silmät: Näköhäiriöt
- Sydän: Sydäninfarkti
- Verisuonisto: Vaikeutunut verenpaineen nousu
- Ruoansulatuselimistö: Dyspepsia, oksentelu
- Maksa ja sappi: Sappirakon sairaus, sappikivitauti, sappikivitaudin vaikeutuminen tai uudelleen puhkeaminen
- Iho ja ihonalainen kudosis: Seborrea, ihottuma, angioneuroottinen turvotus
- Sukupuolielimet ja rinnat: Endometriumin liikakasvu, vulvovaginaalinen kutina
- Tutkimukset: Painon lasku, verenpaineen nousu.

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu kirjallisuudessa estrogeeni-progestiinihoidon yhteydessä:

- Iho ja ihonalliset häiriöt: Alopesia, maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, purppura
- Mahdollinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4).
- Silmien kuivuminen
- Kyynelkalvon koostumuksen muutokset.

### Rintasyöpäriski

Rintasyöpäriskin on raportoitu lisääntyvän kaksinkertaiseksi naisilla, jotka ovat käyttäneet yhdistelmähormonikorvaushoitoa kauemmin kuin 5 vuotta.

Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävien.

Sairastumisriski riippuu hoidon kestosta (ks. kohta 4.4).

Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun, lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla:

### **Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi**

**Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

<b>Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)</b>	<b>Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–54 vuotta)*</b>	<b>Riskisuhde</b>	<b>Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden</b>
<b>Pelkkä estrogeenikorvaushoito</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

**Rintasyövän arvioitu lisäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

<b>Ikä hormoni- korvaushoidon alussa (vuotta)</b>	<b>Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRT- hoitoa (ikä 50–59 vuotta)*</b>	<b>Riskisuhde</b>	<b>Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormoni- korvaushoidon käyttäjää kohden</b>
<b>Pelkkä estrogeenikorvaushoito</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

### USA WHI-tutkimukset – Rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

<b>Ikäryhmä (vuotta)</b>	<b>Esiintymistiheys / 1 000 lumelääke ryhmän naista / 5 vuotta</b>	<b>Riskisuhde ja 95 % CI</b>	<b>Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)</b>
<b>Pelkkä estrogeeni (CEE, conjugated equine estrogen)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
<b>Estrogeeni-progestiini (CEE + MPA, medroksiprogesteroniasetaatti)**</b>			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

\* WHI-tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu; tutkimus ei osoittanut rintasyöpäriskin suurenemista.

\*\* Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, ensimmäisten 5 hoitovuoden aikana ei todettu riskin suurenemista. 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin hoitoa saamattomilla.

### Endometriumsyövän riski

Endometriumsyövän riski on noin 5/1 000 naista, joilla on kohtu jäljellä ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa.

Naisille, joilla on kohtu jäljellä, ei suositella pelkän estrogeenikorvaushoidon käyttöä, koska se lisää endometriumsyövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Estrogeenikorvaushoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta riippuen, endometriumsyövän lisääntymisen riski epidemiologisissa tutkimuksissa vaihteli välillä 5–55 ylimääräistä diagnosoitua tapausta 1 000:tta 50–65-vuotiasta naista kohti.

Progestiinin lisääminen estrogeenikorvaushoitoon vähintään 12 vuorokaudeksi jaksoa kohti voi estää riskin lisääntymisen. Million Women Study -tutkimuksessa 5 vuoden (jaksottainen tai jatkuva) yhdistelmähormonikorvaushoito ei lisännyt endometriumien syövän riskiä (RR 1,0 (0,8-1,2)).

### Munasarjasyövän riski

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4). 52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

### Laskimotromboemboolian riski

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3-3-kertainen kohonnut suhteellinen riski saada laskimotromboembolia (VTE), ts. syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Sellaisen ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

#### **WHI-tutkimukset – VTE:n lisäriski 5 vuoden käytön aikana**

<b>Ikäryhmä (vuotta)</b>	<b>Esiintymistiheys / 1 000 naista lumelääke-ryhmässä / 5 vuotta</b>	<b>Riskisuhde ja 95 % CI</b>	<b>Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)</b>
<b>Suun kautta otettu estrogeeni*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
<b>Suun kautta otettu estrogeeni-progestiini</b>			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

\* Tutkimus naisilla, joilta oli kohtu poistettu.

### Sepelvaltimotaudin riski

Sepelvaltimotaudin riski on hieman kohonnut estrogeeni-progestiiniyhdistelmä-hormonikorvaushoitoa käyttävillä yli 60-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

### Iskeemisen aivohalvauksen riski

Estrogeenihoitoon ja estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei kohoa hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole iästä tai hoidon kestosta riippuvainen, mutta lähtötason riski on voimakkaasti iästä riippuvainen. Aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla nousee iän myötä (ks. kohta 4.4).

#### **WHI-tutkimukset yhdistettynä - iskeemisen aivohalvauksen\* lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen**

<b>Ikäryhmä (vuotta)</b>	<b>Esiintymistiheys / 1 000 naista lumelääke-ryhmässä / 5 vuotta</b>	<b>Riskisuhde ja 95 % CI</b>	<b>Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)</b>
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

\* Iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen välillä ei tehty eroa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea.

## 4.9 Yliannostus

Suun kautta otettavien estrogeenien yliannostusoireita ovat rintojen arkuus, pahoinvointi, oksentelu ja/tai metrorragia. Progestiinin yliannostuksesta voi tulla masentumista, väsymystä, aknea ja hirsutismia. Hoidon tulee olla oireenmukaista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: G03FA01.

Estradioli: Vaikuttava aine, synteettinen 17 $\beta$ -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti samanlainen kuin ihmisen oma estradioli. Se korvaa postmenopausaalisten naisten estrogeenituotannon menetystä ja lievittää vaihdevuosisoireita.

Noretisteroniasetaatti: Synteettinen progestiini, jolla on progesteronin (luonnollinen naissukupuolihormoni) kaltaiset vaikutukset. Koska estrogeenit edistävät endometriumin kasvua, pelkästään estrogeenia annosteltaessa endometriumin liikakasvun ja syövän riski kasvaa. Progestiinin lisääminen hoitoon vähentää estrogeenista johtuvaa endometriumin liikakasvun riskiä naisilla, joilla on kohtu jäljellä.

Vaihdevuosisoireet lievenevät ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Kolmanteen viikkoon mennessä voimakkuudeltaan keskivaikeista vaikeisiin olevien kuumien aaltojen määrän lasku oli 0,5 mg estradiolia saaneessa ryhmässä tilastollisesti merkitsevä ( $p \leq 0,001$ ) verrattuna lumelääkeryhmään. Tämä ero säilyi 24 viikkoa kestäneen tutkimuksen loppuun saakka.

Noviana on hormonikorvaushoidossa käytettävä yhdistelmävalmiste, jossa jokainen tabletti sisältää sekä 17 $\beta$ -estradiolia että noretisteroniasetaattia (jatkuva kombinaatiohoito). Sitä käytetään, kun halutaan välttää kuukautisten kaltainen vuoto, joka liitetään sykliisiin tai jaksottaisiin hormonikorvausvalmisteisiin. Kuuden hoitokuukauden aikana amenorreaa (ei vuotoa eikä tiputtelua) oli 89 %:lla naisista. Vuotoa ja/tai tiputtelua havaittiin 11-15 %:lla naisista ensimmäisen kuuden kuukauden hoidon aikana.

### 5.2 Farmakokineetiikka

Kun Noviana-tabletit otetaan suun kautta, 17 $\beta$ -estradioli imeytyy ruoansulatuskanavasta, käy läpi ensikierron metabolian maksassa ja muissa suolistoon liittyvissä elimissä ja saavuttaa huippupitoisuuden plasmassa 5-8 tunnissa. Kahden Noviana-tabletin ottamisen jälkeen keskimääräinen estradiolin huippupitoisuus plasmassa oli 24 pg/ml (CV 38 %). 17 $\beta$ -estradiolin puoliintumisaika on noin 15 tuntia. Se kiertää veressä sitoutuneena SHBG:hen (37 %) ja albumiiniin (61 %), ja vain noin 1-2 % on sitoutumattomana. 17 $\beta$ -estradioli metaboloituu pääosin maksassa ja suolessa, mutta myös kohde-elimissä, johtaen vähemmän aktiivisten tai inaktiivisten metaboliittien muodostumiseen, mukaan lukien estroni, katekoliestrogeenit ja useat estrogeenisulfaatit ja -glukuronidit. Estrogeenikonjugaatit erittyvät sappinesteeseen, hydrolysoituvat ja imeytyvät uudelleen (enterohepaattinen kierto), ja pääosin ne eliminoituvat virtsaan biologisesti inaktiivisessa muodossa.

Suun kautta otettuna noretisteroniasetaatti imeytyy nopeasti ja muuttuu noretisteroniksi (NET). Se käy läpi ensikierron metabolian maksassa ja muissa suolistoon liittyvissä elimissä ja saavuttaa noin 2,4 ng/ml:n (CV 41 %) huippupitoisuuden plasmassa (kun otetaan kaksi Noviana-tablettia) 0,5-1,5 tunnissa. Noretisteronin terminaalinen puoliintumisaika on noin 9-11 tuntia. Se sitoutuu SHBG:hen

(36 %) ja albumiiniin (61 %). Tärkeimmät metaboliitit ovat 5 $\alpha$ -dihydro-noretisteronin ja tetrahydro-noretisteronin isomeerit, jotka erittyvät pääosin virtsaan sulfaatti- tai glukuronidikonjugaatteina.

Noretisteroniasetaatti ei vaikuta estradiolin farmakokinetiikkaan.

Farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu iäkkäillä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Estrogeenien akuutti toksisuus on vähäinen. Eläinlajien välisten ja eläinten ja ihmisten välisten huomattavien eroavaisuuksien vuoksi prekliinisillä tutkimustuloksilla on rajoitettu arvo ennustettaessa estrogeenien vaikutusta ihmisissä.

Eläinkokeissa estradioli ja estradiolivaleraatti aiheuttivat koe-eläimillä sikiökuolleisuutta jo suhteellisen pienillä annoksilla; urogenitaalialueen epämuodostumia ja urossikiöiden feminisaatiota on todettu.

Noretisteroni, kuten muutkin progestiinit, aiheuttaa naaraspuolisten sikiöiden maskuliinisoitumista rotilla ja apinoilla. Suuria noretisteroniannoksia käytettäessä esiintyi alkiokuolleisuutta.

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa muuhun erityiseen riskiin ihmiselle kuin mitä on jo esitetty tämän valmisteyhteenvedon muissa osioissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tabletitydin:

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Hydroksiopropyyliselluloosa  
Talkki  
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi  
Triasetiini  
Talkki

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Pidä päiväyrirasia ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

1 x 28 tai 3 x 28 tabletin päivyripakkaus.

28 tabletin päivyriasia sisältää seuraavat kolme osaa:

- Pakkauksen runko on värillistä läpinäkymätöntä polypropyleeniä
- Renkaan muotoinen kansi on läpinäkyvää polystyreeniä
- Keskellä oleva pyörivä levy on värillistä läpinäkymätöntä polystyreeniä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MTnr 24071 FIN

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.02.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.08.2020