

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Novofem kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi punainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää:
estradiolia 1 mg (estradiolihemihydraattina).

Yksi valkoinen kalvopäällysteinen tabletti sisältää:
estradiolia 1 mg (estradiolihemihydraattina) ja noretisteroniasetaattia 1 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti:
Jokainen punainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 37,3 mg laktoosimonohydraattia
Jokainen valkoinen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 36,8 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletit, kalvopäällysteiset.

Punainen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera tabletti, jossa on koodi NOVO 282. Halkaisija: 6 mm.

Valkoinen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera tabletti, jossa on koodi NOVO 283. Halkaisija: 6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Estrogeenin puutosoireiden hormonikorvaushoito postmenopausaalisille naisille, joiden viimeisistä kuukautisista on kulunut vähintään 6 kuukautta.

Osteoporoosin ehkäisyyn postmenopausaalisille naisille, joilla on suuri murtumariski, ja joille muut osteoporoosin ehkäisyyn hyväksytyt lääkkeet eivät sovi tai ovat vasta-aiheisia (ks. myös kohta 4.4).

Käytöstä yli 65-vuotiaille naisille on vain vähän kokemuksia.

4.2 Annostus ja antotapa

Novofem on hormonikorvaushoidossa jatkuvasti käytettävä jaksottainen valmiste, joka otetaan suun kautta. Jokaisessa 28 päivän hoitokaksossa estrogeenia annostellaan jatkuvasti ja progestiini on lisätty hoitoon jaksoittain 12 päivän ajaksi.

Päivittäin otetaan yksi tabletti seuraavasti: estrogeenihoito (punainen kalvopäällysteinen tabletti) 16 päivän ajan, jonka jälkeen 12 päivän ajan estrogeeni/progestiinihoito (valkoinen kalvopäällysteinen tabletti).

Viimeisen valkoisen tabletin jälkeen hoitoa jatketaan seuraavana päivänä uuden pakkauksen ensimmäisellä punaisella tabletilla. Kuukautisvuodon kaltainen vuoto alkaa yleensä uuden hoitosyklin alussa.

Novofem-hoito voidaan aloittaa minä tahansa päivänä naisille, jotka eivät vielä saa hormonikorvaushoitoa tai naisille, jotka ovat siirtymässä jatkuvasta estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteesta. Naisille, jotka ovat siirtymässä Novofem-hoitoon toisesta jaksottaisesta hormonikorvaushoidosta, hoito tulee aloittaa edellisen valmisteen hoitajakson päättymistä seuraavana päivänä.

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.

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 endometriumin 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 valmisteen vaikuttaville aineille tai jollekin sen apuaineelle
- Porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Näyttää 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 (mukaan lukien gynekologinen sisätutkimus ja rinnat) tutkimus tulee tehdä ottaen huomioon sairaushistoria sekä vasta-aiheet ja varoitukset. Hoidon aikana suositellaan tehtäväksi määräajoin tarkastuksia, joiden tiheys ja laajuus määräytyvät kunkin naisen yksilöllisen tarpeen mukaan. Naisille tulee neuvoa, minkälaisista muutoksista rinnoissa tulee kertoa hoitavalle lääkärille tai hoitajalle (ks. 'Rintasyöpä' alla). Rintojen tutkimukset, joihin kuuluvat 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 Novofem-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 (systeeminen lupus erythematosus)
- Aiemmin sairastettu endometriumien liikakasvu (katso 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.

Endometriumien liikakasvu ja syöpä

Endometriumien 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 kohonneena ainakin 10 vuotta.

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

Läpäisy- ja tiputteluvuotoa saattaa esiintyä hoidon ensimmäisinä kuukausina. Jos läpäisy- ja tiputteluvuoto jatkuu hoidon ensimmäisten kuukausien jälkeen, ilmaantuu hoidon aikana tai jatkuu vielä hoidon lopettamisen jälkeen, sen syy tulee tutkia. Tutkimukseen saattaa sisältyä myös endometriumien 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-analyysissä 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-analyysistä 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 paljon harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoidovalmisteita 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 laskimotromboemبولian (so. syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia) riski. Embolian saaminen on todennäköisempää ensimmäisenä hoitovuotena kuin myöhäisemmässä vaiheessa (ks. kohta 4.8).

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

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

Kuten kaikkien leikkauksesta toipuvien potilaiden kohdalla, ennalta ehkäiseviä toimenpiteitä leikkauksen jälkeisen laskimotromboemبولian 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 laskimotromboemبولioita, mutta joiden ensimmäisen asteen sukulaisella on ollut nuorena laskimotromboemبولia, 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 tromboemبولinen häiriö, joka esiintyy suvussa, tai jos häiriö on 'vakava' (esim. antitrombiinin, S-proteiinin tai C-proteiinin puutos tai puutosten yhdistelmä).

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

Jos laskimon tromboemبولia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, lääkehoito tulee keskeyttää. Potilaita tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos he tuntevat mahdollisia tromboemبولian 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 sepelvaltimotautia.

Suhteellinen riski sairastua sepelvaltimotautiin käytettäessä estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmistetta 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.

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 heillä on harvoin raportoitu estrogeenihoidon yhteydessä voimakkaasti kohonnutta plasman triglyseridipitoisuutta, mikä on johtanut haimatulehdukseen.

Eksogeeniset estrogeenit voivat aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

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 ja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuudet seerumissa voivat nousta johtaen vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien kokonaismäärän suurenemiseen. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-1-antitrypsiini ja seruloplasmiini) pitoisuudet saattavat nousta.

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

ALAT-arvojen kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat hepatiitti C -virusinfektion hoitoon ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää joko dasabuviirin kanssa tai ilman dasabuvia, ALAT-arvot kohosivat yli 5-kertaisiksi viitearvon ylärajaan (upper limit of normal, ULN) nähden merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. ALAT-arvojen kohoamista havaittiin myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää saaneista potilaista naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää lääkitystä, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Naisilla, jotka käyttivät muuta

estrogeenia kuin etinyyliestradiolia (esim. estradiolia) sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvojen kohoamista ilmeni saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska näitä muita estrogeeneja käyttävien naisten määrä oli pieni, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää joko dasabuviiirin kanssa tai ilman dasabuviiiria tai käytettäessä samanaikaisesti glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää. Ks. kohta 4.5.

Novofem-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää 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 metaboloivien entsyymien toimintaa, 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, sitä vastoin 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.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -virusinfektion hoitoon tarkoitettua ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää joko dasabuviiirin kanssa tai ilman dasabuviiiria, ALAT-arvot kohosivat yli 5-kertaisiksi viitearvon ylärajaan (ULN) nähden merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Naisilla, jotka käyttivät muuta estrogeenia kuin etinyyliestradiolia (esim. estradiolia) sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvojen kohoamista ilmeni saman verran kuin naisilla, jotka eivät saaneet mitään estrogeenia. Koska näitä muita estrogeeneja käyttävien naisten määrä oli pieni, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää joko dasabuviiirin kanssa tai ilman dasabuviiiria tai käytettäessä samanaikaisesti glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää (ks. kohta 4.4).

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Novofem-tabletteja ei tule käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Novofem-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-progestiinikombinaatiolle, eivät osoita teratogeenisiä tai fetotoksisia vaikutuksia.

Imetys

Novofem-tabletteja ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Novofem-valmisteen kaltaisella hormonikorvaushoitovalmisteella tehtyjen kliinisten tutkimusten aikana eniten raportoidut haittatapahtumat olivat rintojen arkuus ja päänsärky (raportoitu $\geq 10\%$ potilaista).

Estrogeeni-progestiinihoidon aikana saattaa esiintyä alla mainittuja haittavaikutuksia.

Esiintymistiheydet ovat peräisin Novofem-tablettien kauppaantuonnin jälkeisestä seurantatutkimuksesta ja kliinisistä tutkimuksista, joissa tutkittiin Novofem-tabletteja vastaavaa hormonikorvausvalmistetta.

Elinjärjestelmä	Erittäin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$; $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$	Harvinainen $\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$
Infektiot		Sukupuolielinten kandidoosi		
Immuunijärjestelmän häiriöt				Allerginen reaktio
Psyykkiset häiriöt				Hermostuneisuus
Hermoston häiriöt	Päänsärky	Heitehuimaus, Unettomuus, Depressio	Migreeni, Libidon häiriöt, määrittelemättömät	Huimaus
Verisuonistohäiriöt		Verenpaineen nousu, Hypertension vaikeutuminen	Perifeerinen embolia ja tromboosi	
Ruoansulatuskanavan häiriöt		Dyspepsia, Kipu vatsan alueella, Ilmavaivat, Pahoinvointi	Oksentelu	Ripuli, Turvotuksen tunne vatsan alueella
Maksa- ja sappihäiriöt			Sappirakon sairaus, Sappikivet	
Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt		Ihottuma, Kutina	Alopesia	Akne
Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt			Lihaskouristukset	

Sukuelinten ja rintojen häiriöt	Rintojen arkuus	Verenvuoto emättimestä, Kohdun fibrooman vaikeutuminen		Kohdun fibrooma
Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt		Turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu		

Kauppaantuonnin jälkeiset kokemukset

Yllämainittujen haittavaikutusten lisäksi alla on mainittu spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia, joiden syy-yhteys Novofem-hoitoon on yleisesti arvioitu mahdolliseksi. Saatavilla oleva tieto ei riitä näiden haittavaikutustapahtumien esiintymistiheyden arviointiin:

- Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit): endometriumsyöpä
- Immuunijärjestelmä: Yleistyneet yliherkkyysoireet (esim. anafylaktinen reaktio/sokki)
- Psykkiset häiriöt: Levottomuus
- Hermosto: Aivohalvaus
- Silmät: Näköhäiriöt
- Sydän: Sydäninfarkti
- Verisuonisto: Vaikeutunut verenpainetauti
- Maksa ja sappi: Sappikivitaudin vaikeutuminen tai uudelleen puhkeaminen
- Iho ja ihonalainen kudos: Seborrea, angioneuroottinen turvotus, hirsutismi
- Sukupuolielimet ja rinnat: Endometriumin liikakasvu, vulvovaginaalinen kutina
- Tutkimukset: Painon lasku.

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu estrogeeni-progestiinihoidon yhteydessä:

- Iho ja ihonalaiset häiriöt: Maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, hemorraginen eruptio, vaskulaarinen purppura
- Mahdollinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4)
- Silmien kuivuminen
- Kyynelkalvon koostumuksen muutokset.

Rintasyöpäriski

Rintasyöpäriskin on raportoitu kohoavan kaksinkertaiseksi naisilla, jotka ovat käyttäneet yhdistelmä-hormonikorvaushoitoa 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/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000
---	---	-------------------	--

	kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–54 vuotta)*		hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			
50	13,3	1,6	8,0

* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).

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/m²)

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

*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).

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

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 lumelääkeryhmän naista / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
Pelkkä estrogeeni (CEE, hevosesta peräisin oleva konjugoitu estrogeeni)			
50-79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
Estrogeeni-progestiini (CEE + MPA, medroksiprogesteroniasetaatti)**			
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:ta 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 munasarjasyöpädiagnoosin 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.

Laskimotromboemolian 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

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

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 naista lumelääke- ryhmässä / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: 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, sekventiaalivalmisteet, ATC-koodi: G03FB05.

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

Estrogeenit estävät menopaussin tai munasarjojen poiston jälkeistä luukatoa.

Noretisteroniasetaatti: Synteettinen progestiini. 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.

Kauppaantuonnin jälkeisessä tutkimuksessa 91 %:lle naisista, jotka käyttivät Novofem-valmistetta yli 6 kuukautta, esiintyi säännöllistä kuukautisten kaltaista vuotoa, joka kesti keskimäärin 3–4 päivää. Vuoto alkoi yleensä muutama päivä viimeisen progestiinia sisältäneen tabletin ottamisesta.

Menopaussin aikaiseen estrogeenien puutokseen on liitetty lisääntynyt luun hajoaminen ja luumassan väheneminen. Estrogeenien vaikutus luun mineraalitiheyteen on annoksesta riippuvainen. Suoja on tehokas niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee samalle tasolle kuin naisilla, jotka eivät saa hormonihoidoa.

WHI-tutkimus ja meta-analysoidut tutkimukset osoittavat, että pääosin terveille naisille annettu hormonikorvaushoito pelkällä estrogeenilla tai estrogeeni-progestiinikombinaatiolla vähentää osteoporoottisia murtumia lonkassa, nikamissa ja muualla. Hormonikorvaushoito voi myös ehkäistä murtumia naisilla, joilla on pieni luun tiheys ja/tai joilla on todettu osteoporoosi, mutta tästä on rajoitetusti tietoa.

Satunnaistetut, lumelääkekontrolloidut kaksoissokkotutkimukset osoittivat, että 1 mg estradiolia estää postmenopausaalista luun mineraalikatoa ja lisää luun mineraalitiheyttä. Yli kahden vuoden hoidon jälkeen, annoksena 1 mg 17 β -estradiolia, vaikutus selkärankaan, reisiluun kaulaan ja trokanteriin oli 2,8 %, 1,6 % ja 2,5 %.

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta otettuna mikrokiteisessä muodossa oleva 17 β -estradioli imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta. Se käy läpi laajan ensikierron metabolian maksassa ja muissa suolistoon liittyvissä elimissä. Noin 27 pg/ml:n huippupitoisuus (vaihtelualue 13–40 pg/ml) plasmassa saavutetaan 6 tunnin kuluessa 1 mg:n estradioliannoksen ottamisesta. $AUC_{(0-t_z)}$ on 629 h x pg/ml. 17 β -estradiolin puoliintumisaika on noin 25 tuntia. Se kiertää verenkierrossa sitoutuneena SHBG:hen (37 %) ja albumiiniin (61 %) ja vain noin 1-2 % on sitoutumattomana. 17 β -estradioli metaboloituu pääosin maksassa ja suolessa, mutta myös kohde-elimissä ja johtaa vähemmän aktiivisten tai inaktiivisten metaboliittien muodostumiseen, mukaan lukien estroni, katekoliestrogeenit ja useat estrogeenisulfaatit ja -glukuronidit. Estrogeenit erittyvät sappinesteeseen, hydrolysoituvat ja imeytyvät uudelleen (enterohepaattinen kierto), ja pääosin eliminoituvat virtsaan biologisesti inaktiivisessa muodossa.

Suun kautta otettuna noretisteroniasetaatti imeytyy nopeasti ja muuttuu noretisteroniksi. Se käy läpi ensikierron metabolian maksassa ja muissa suolistoon liittyvissä elimissä. Noin 9 ng/ml:n huippupitoisuus (vaihtelualue 6–11 ng/ml) plasmassa saavutetaan 1 tunnin kuluessa 1 mg:n noretisteroniannoksen ottamisesta. $AUC_{(0-t_z)}$ on 29 h x pg/ml. Noretisteronin terminaalinen puoliintumisaika on noin 10 tuntia. Noretisteroni sitoutuu SHBG:hen (36 %) ja albumiiniin (61 %). Tärkeimmät metaboliitit ovat 5 α -dihydro-noretisteronin ja tetrahydro-noretisteronin isomeerit, jotka erittyvät pääosin virtsaan sulfaatti- tai glukuronidikonjugaatteina.

Noretisteroniasetaatti ei vaikuta estradiolin farmakokineetiikkaan.

Farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu iäkkäillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä kokeissa estradioli ja noretisteroniasetaatti ovat osoittaneet estrogeenille ja progestiinille ominaisia odotettuja vaikutuksia. Prekliinisissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa molemmat aineet indusivat haittavaikutuksia, erityisesti embryotoksisia vaikutuksia ja poikkeuksia urogenitaalialueen kehityksessä. Muita prekliinisiä vaikutuksia ajatellen estradiolin ja noretisteroniasetaatin toksisuusprofiilit ovat hyvin tunnettuja, eivätkä osoita muita erityisiä riskejä kuin mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa osissa on esitetty ja mitkä yleensäkin liittyvät hormonikorvaushoitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Molemmat, valkoiset ja punaiset, tabletit sisältävät:

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Hydroksiipropyylise lluloosa
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Valkoinen kalvopäällysteinen tabletti:

Hypromelloosi, triasetiini ja talkki.

Punainen kalvopäällysteinen tabletti:

Hypromelloosi, punainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), propyleeniglykoli ja talkki.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 x 28 tai 3 x 28 tabletin päiväyriäpakkaus.

28 tabletin päiväyriä 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 hävittämiselle 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)

16601

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.11.2001/21.6.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.3.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Novofem filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En röd filmdragerad tablett innehåller:
estradiol 1 mg (som estradiolhemihydrat).

En vit filmdragerad tablett innehåller:
estradiol 1 mg (som estradiolhemihydrat) samt noretisteronacetat 1 mg.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat:
Varje röd filmdragerad tablett innehåller laktosmonohydrat 37,3 mg
Varje vit filmdragerad tablett innehåller laktosmonohydrat 36,8 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Röda filmdragerade, bikonvexa tabletter märkta NOVO 282. Diameter: 6 mm.

Vita filmdragerade, bikonvexa tabletter märkta NOVO 283. Diameter: 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling (HRT) av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus med minst 6 månader sedan senaste menstruation.

Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos (se även avsnitt 4.4.).

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Novofem är ett kontinuerligt sekventiellt HRT-preparat för oral användning. Östrogen tillförs kontinuerligt. Gestagen tillförs sekventiellt, d v s under 12 dagar i varje 28 dagars cykel.

En tablett intas dagligen i följande ordning: östrogenbehandling (röd filmdragerad tablett) i 16 dagar, följt av östrogen/gestagenbehandling (vit filmdragerad tablett) i 12 dagar.

Efter att den sista vita tabletten tagits fortsätts behandlingen nästa dag med den första röda tabletten från en ny förpackning. En menstruationsliknande blödning uppkommer vanligtvis i början av en ny behandlingscykel.

Kvinnor som inte redan får HRT eller kvinnor som går över från kontinuerlig kombinerad HRT kan påbörja behandling med Novofem när helst det passar. För kvinnor som går över från ett annat sekvenspreparat bör behandlingen påbörjas dagen efter att tidigare behandling avslutats.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Övergång till ett kombinationspreparat med högre dos bör övervägas om behandlingen efter 3 månader inte givit tillfredsställande symtomlindring.

Om patienten glömt att ta en tablett, ska tablett tas så snart som möjligt inom 12 timmar. Om mer än 12 timmar gått ska tablett kasseras. Glömd dos kan öka sannolikheten för genombrottsblödning och stänklödning.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t ex endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofila sjukdomar (t ex protein C, protein S eller antitrombinbrist (se avsnitt 4.4))
- Aktiv eller tidigare genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t ex angina, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Känd överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne
- Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska HRT endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Kunskap kring riskerna associerade med HRT vid behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se Bröstcancer nedan). Kontroller, inklusive lämpliga bildåtergivningsverktyg som t ex mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening för den friska kvinnan samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling ska patienten övervakas speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Novofem:

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios

- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t ex första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t ex leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros.

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer samt i följande situationer:

- Gulsot (ikterus) eller konstaterad försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet.

Endometriehyperplasi och carcinom

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometrie-cancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubbling till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.

Tillägg av ett gestagen cykliskt under minst 12 dagar per månad/28 dagars behandlingscykel eller kontinuerlig behandling med kombinerat östrogen-gestagen av icke-hysterektomerade kvinnor, minskar den ökade risken associerad med behandling med enbart östrogen.

Genombrottsblödning och/eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänklödning fortsätter efter de första behandlingsmånaderna, uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlats med östrogen-gestagen i kombination eller med enbart östrogen, som beror på behandlingens längd.

En randomiserad placebokontrollerad studie, the Women's Health Initiative (WHI) och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen kombinerat, som blir påtaglig efter ungefär 3 (1-4) år (se avsnitt 4.8).

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

HRT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Ovarialcancer (äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, finns enligt epidemiologiska belegg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling. Enligt andra studier, såsom WHI-prövningen, kan användning av kombinerade HRT-preparat vara förknippat med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Venös tromboembolisk sjukdom

HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), d v s djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).

Patienter med kända trombofila tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI >30 kg/m²), graviditet och postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.

Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder för att förhindra VTE övervägas efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4–6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av venös tromboembolism i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofila defekter identifieras av en utredning).

Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än venös tromboembolism hos familjemedlemmar eller om defekten har en ökad svårighetsgrad (t ex defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.

Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats, bör preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t ex vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslsjukdom, som behandlats med kombinerat östrogen-gestagen i kombination eller enbart östrogen HRT.

Den relativa risken för kranskärslsjukdom under behandling med kombinerat östrogen-gestagen HRT är något ökad. Eftersom baslinjen för absolut risk för kranskärslsjukdom är starkt kopplat till ålder, är antalet extra fall av kranskärslsjukdom på grund av användning av östrogen-gestagen väldigt lågt hos friska kvinnor nära menopaus, men ökar med stigande ålder.

Ischemisk stroke

Behandling med kombinerad östrogen-gestagen eller med enbart östrogen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidsintervall efter menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, eftersom baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt 4.8).

Hypotyreos

Patienter som kroniskt behandlas med tyroideahormon bör kontrolleras regelbundet under behandling med HRT, för att säkerställa att mängden tyroideahormon håller sig inom en acceptabel nivå.

Andra tillstånd

Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.

Exogena östrogener kan inducera eller försämra symtom på hereditärt och förvärvat angioödem.

Östrogener ökar mängden tyroideabindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyroideahormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t ex kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa-1-antitrypsin och ceruloplasmin).

Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.

Förhöjning av ALAT-värden

I kliniska prövningar på patienter som behandlats för hepatit C-virus (HCV) med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (upper limit of normal, ULN) signifikant vanligare hos kvinnor som använde etinylestradiol innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Även hos patienter som behandlats med glekaprevir/pibrentasvir observerades ALAT-förhöjningar hos kvinnor som använde etinylestradiol innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel som innehåller andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener. På grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet dock iaktas vid samtidig användning av kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även vid samtidig användning av kombinationsbehandlingen glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

Novofem tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av östrogener och gestagener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450 enzymer som antiepileptika (t ex fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och medel mot infektioner (t ex rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Trots att ritonavir, telaprevir och nelfinavir är kända som hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener och gestagener.

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och gestagener kan vara minskad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska prövningar med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (upper limit of normal, ULN) signifikant vanligare hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel som innehåller andra östrogener än etinylestradiol, såsom estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener. På grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet dock iaktas vid samtidig användning av kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även vid samtidig användning av kombinationsbehandlingen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

Vissa laborietest kan påverkas av östrogenbehandling, som test för glukostolerans eller tyroideafunktion.

Läkemedel som hämmar aktiviteten av hepatiska mikrosomala enzymer som metaboliserar läkemedel t ex ketokonazol kan öka plasmakoncentrationen av aktiva innehållsämnen i Novofem.

Samtidig behandling med cyklosporin kan öka blodnivåerna av cyklosporin, kreatinin och transaminaser på grund av minskad metabolism av cyklosporin i levern.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Novofem är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under behandling med Novofem, ska behandlingen avbrytas omgående.

Kliniska data från ett begränsat antal graviditeter som exponerats för noretisteron, tyder på fosterskadande effekter. Vid högre doser än som normalt används i preventivmedel och i HRT-preparat har maskulinisering av kvinnliga foster observerats.

Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills och som är relevanta gällande oavsiktlig fetal exponering med kombinationer av östrogen+gestagen tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Novofem är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Novofem har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Kliniska prövningar

De vanligaste biverkningarna rapporterade i kliniska studier vid behandling med HRT som liknar Novofem var ömhet i bröstet och huvudvärk (rapporterad hos $\geq 10\%$ av patienterna).

Biverkningar upptagna i tabell nedan kan uppträda vid östrogen-gestagenbehandling.

Frekvensen härrör från kliniska prövningar med HRT-preparat som liknar Novofem och från en Post Marketing Surveillance studie på Novofem.

Organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$; $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$
Infektioner och infestationer		Vaginal candidiasis		
Immunsystemet				Allergisk reaktion
Psykiska störningar				Nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Sömlöshet Depression	Migrän Libidostörningar (ej specificerade)	Vertigo
Blodkärl		Förhöjt blodtryck Försämrad hypertension	Perifer emboli och trombos	
Magtarmkanalen		Dyspepsi Buksmärter Flatulens Illamående	Kräkning	Diarré Uppkördhet
Lever och gallvägar			Gallblåse-sjukdom Gallsten	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Klåda	Alopeci	Acne
Muskuloskeletala systemet och bindväven			Muskelkramper	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstömhet	Vaginalblödning Försämring av uterina fibroider		Uterin fibroid
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Ödem		
Undersökningar		Viktökning		

Spontanrapporterade biverkningar

Förutom ovan nämnda biverkningar har följande spontanrapporterade biverkningar bedömts ha möjligt samband med behandling med Novofem. Frekvensen av dessa biverkningar kan inte beräknas från tillgängliga data:

- Neoplasier; benigna och maligna (samt cystor och polyper): Endometrie cancer
- Immunsystemet: Allmänna överkänslighetsreaktioner (t ex anafylaktisk reaktion/chock)

- Psykiska störningar: Ångest
- Centrala och perifera nervsystemet: Stroke
- Ögon: Synstörningar
- Hjärtat: Hjärtinfarkt
- Blodkärl: Försämrad hypertoni
- Lever och gallvägar: Förvärrad eller återkommande gallstenssjukdom
- Hud och subkutan vävnad: Seborré, angioneurotiskt ödem, hirsutism
- Reproduktionsorgan och bröstkörtel: Endometriehyperplasi, vulvovaginal klåda
- Undersökningar: Viktminskning

Andra biverkningar har rapporterats i samband med östrogen/gestagen behandling:

- Hud och subkutan vävnad: Kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, hemorragiskt hudutslag och vaskulär purpura
- Sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4)
- Torra ögon
- Ändringar i tårfilmens sammansättning

Risken för bröstcancer

En upp till dubblerad risk för att få bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.

För kvinnor som tagit enbart östrogen är en eventuellt ökad risk lägre jämfört med risken hos kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen.

Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt 4.4).

Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan:

Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 under en 5-årsperiod bland kvinnor som aldrig använt HRT (50-54 år)*	Relativ risk	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
Enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinerat östrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* Taget från baslinje för incidensen (incidence rate) i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²).

Observera att bakgrundsincidensen varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer kan variera på motsvarande sätt.

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 under en 10-årsperiod bland kvinnor som aldrig använt HRT (50-59 år)*	Relativ risk	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 10 år
Enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinerat östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Taget från baslinje för incidensen (incidence rate) i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²). Observera att bakgrundsincidensen varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer kan variera på motsvarande sätt.

Women's Health Initiative-studier (WHI), USA – Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebo-gruppen under en 5-årsperiod	Relativ risk (95% CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95% CI)
Enbart konjugerade östrogener			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
Konjugerade östrogener+medroxiprogesteronacetat **			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	4 (0–9)

* WHI-studien på kvinnor utan livmoder, vilken inte visade en ökad risk för bröstcancer.

** När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren. Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade.

Risk för endometrie-cancer

Risken för endometrie-cancer är cirka 5 fall per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT eftersom det ökar risken för endometrie-cancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd med enbart östrogen och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometrie-cancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1 000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av en gestagen till östrogen-behandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien Million Women Study (MWS) visade fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometrie-cancer (Relativ risk på 1,0 (0,8–1,2)).

Risk för ovarialcancer (äggstockscancer)

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95-procentigt KI 1,31–1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2000 kvinnor diagnosticeras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

HRT är associerat med en 1,3–3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), d v s djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

WHI-studier, USA– Adderad risk för VTE under 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000	Relativ risk	Extra fall per 1 000 kvinnor som
------------	----------------------	--------------	----------------------------------

	kvinnor i placebogruppern under en 5-årsperiod	(95% CI)	använt HRT under en 5-årsperiod (95% CI)
Enbart östrogen (oralt)*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)			
50–59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1–13)

* Studie på kvinnor utan livmoder.

Risk för kranskärslsjukdom

Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerat östrogen-gestagen HRT över 60 års ålder (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

Behandling med enbart östrogen och kombinerad östrogen-gestagen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte ökad under användning av HRT.

Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

WHI-studierna kombinerade – Adderad risk för ischemisk stroke* över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppern under en 5-årsperiod	Relativ risk (95% CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare under en 5-årsperiod (95% CI)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Ingen differentiering mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering med orala östrogener är bröstömhet, illamående, kräkningar och/eller metrorrhagia. Överdoser av gestagener kan leda till sänkt stämningsläge, trötthet, acne och hirsutism. Behandling bör vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener i kombination med estrogener, sekvenspreparat. ATC-kod: G03FB05

Estradiol: Den aktiva substansen, syntetiskt 17-beta-estradiol, är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent, humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos postmenopausala kvinnor och lindrar menopausala symtom.

Östrogener förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.

Noretisteronacetat: Syntetiskt gestagen. Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer om det ges ensamt. Gestagentillägg reducerar den östrogeninducerande risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

Lindring av postmenopausala symtom uppnås under behandlingens första veckor.

Regelbundna bortfallsblödningar, som varade i genomsnitt 3–4 dagar, uppträdde i en Post Marketing Surveillance studie hos 91% av kvinnorna som använt Novofem över 6 månader. Vanligtvis började bortfallsblödningen några dagar efter att den sista tabletten i gestagen-fasen tagits.

Östrogenbrist efter menopaus är associerat med en ökad benomsättning och en minskning av benmassan. Effekten av östrogen på benmineralinnehållet (Bone Mineral Density, BMD) är dosberoende. Effekten tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa över tid i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.

Resultat från WHI studien och från meta-analys av andra studier visar att användning av HRT med enbart östrogen eller med östrogen-gestagen i kombination, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer och andra osteoporosfrakturer. HRT kan även förhindra frakturer hos kvinnor med låg benmassa och/eller med diagnostiserad osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.

Randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier visar att 1 mg estradiol förhindrar postmenopausal förlust av benmineraler samt ökar benmineralinnehållet. Effekten på ryggrad, lärbenshals och trochanter var 2,8%, 1,6% respektive 2,5% efter 2 års behandling med 1 mg 17-beta-estradiol utan tillägg av gestagen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering av 17-beta-estradiol i mikroniserad form sker ett snabbt upptag från magtarmkanalen. 17-beta-estradiol genomgår en omfattande första-passage-metabolism i levern och i andra enterala organ. Efter intag av 1 mg uppgår C_{max} till cirka 27 pg/ml (13–40 pg/ml) inom 6 timmar. Ytan under kurvan, $AUC_{(0-tz)}$ är 629 h x pg/ml. Halveringstiden av 17-beta-estradiol är omkring 25 timmar. 17-beta-estradiol cirkulerar bunden till SHBG (37%) och till albumin (61%). Endast cirka 1–2% är obundet. 17-beta-estradiol metaboliseras huvudsakligen i lever och tarm, men även i målorgan under bildning av mindre aktiva eller inaktiva metaboliter såsom östron, katekolöstrogener samt ett flertal sulfat- och glukuronidkonjugat. Östrogener utsöndras med gallan, varefter de hydrolyseras och återupptas (enterohepatisk cirkulation), men elimineras i huvudsak via urinen i biologiskt inaktiv form.

Efter oral administrering absorberas noretisteronacetat snabbt och omvandlas till noretisteron (NET). Den genomgår första-passage-metabolism i levern och andra enterala organ. Efter intag av 1 mg uppgår C_{max} till cirka 9 ng/ml (6–11 ng/ml) inom 1 timme. Ytan under kurvan, $AUC_{(0-tz)}$ är 29 h x pg/ml. Den terminala halveringstiden för NET är cirka 10 timmar. NET binder till SHBG (36%) och till albumin (61%). De viktigaste metaboliterna är isomerer av 5-alfa-dihydronoretisteron och tetrahydronoretisteron, vilka utsöndras i huvudsak med urinen som sulfat- eller glukuronidkonjugat.

Farmakokinetiken för estradiol påverkas inte av noretisteronacetat.

Farmakokinetiken hos äldre har ej studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurexperimentella studier med estradiol och noretisteronacetat har visat östrogena och gestagena effekter som förväntat. Båda substanserna visar embryotoxiska effekter och anomalier i utveckling av urogenitala organen i reproduktionstoxikologiska studier. Estradiols och noretisteronacetats toxicitetsprofiler är välkända och visar inte på några andra risker för människa utöver de som är upptagna under andra avsnitt i produktresumén som gäller generellt för HRT.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Både vita och röda tabletter innehåller:

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Hydroxipropylcellulosa
Talk
Magnesiumstearat

Filmdragering

Vit filmdragerad tablett:
Hypromellos, glyceroltriacetat och talk.

Röd filmdragerad tablett:
Hypromellos, röd järnoxid (E172), titandioxid (E171), propylenglykol och talk.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i skydd mot kyla. Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 x 28 tabletter eller 3 x 28 tabletter i kalenderförpackning.

Kalenderförpackningen med 28 tabletter består av följande 3 delar:

- Bas tillverkad av färgad, ogenomskinlig polypropylen.
- Ringformat lock tillverkat av genomskinlig polystyren.
- Innerskiva tillverkad av färgad ogenomskinlig polystyren.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16601

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

5.11.2001/21.6.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.3.2023