

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eviana 0,5 mg/0,1 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder:

Østradiol 0,5 mg (som østradiolhemihydrat) og noretisteronacetat 0,1 mg.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver filmdrasjerte tablett inneholder laktosemonohydrat 37,5 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvite runde, bikonvekse tabletter med en diameter på 6 mm. Tablettene er innpreget med NOVO 291 på den ene siden og APIS-tyren på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hormonell substitusjonsbehandling (HRT) mot symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner mer enn 1 år etter siste menstruasjon.

Erfaringen med behandling av kvinner over 65 år er begrenset.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Eviana er et kontinuerlig HRT-kombinasjonspreparat til bruk hos kvinner som har intakt uterus. Én tablett tas oralt én gang daglig uten opphold, fortrinnsvis på samme tid hver dag.

Ved oppstart og ved fortsatt behandling av postmenopausale symptomer bør den laveste effektive dose og den korteste varighet brukes (se også pkt. 4.4).

Overgang til et preparat med høyere dosekombinasjon, f.eks. Activelle 1 mg/0,5 mg tabletter, bør vurderes hvis responsen etter 3 måneder ikke har gitt symptomlindring.

Hos kvinner som har amenoré og som ikke får HRT, eller kvinner som går over fra et annet kontinuerlig HRT-kombinasjonspreparat, kan behandlingen med Eviana starte på hvilken som helst passende dag. Kvinner som går over fra en sekvensiell HRT-behandling bør starte behandlingen rett etter at bortfallsblødningen er opphørt.

Hvis pasienten har glemt å ta en tablett, bør tablett tas så snart som mulig innen de neste 12 timene. Hvis det har gått mer enn 12 timer bør tablett kastes. Forglemmelse av en dose kan øke sannsynligheten for gjennombruddsblødning og sporblødning.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent, tidligere eller mistenkt brystkreft
- Kjente, tidligere eller mistenkte østrogenavhengige maligne tumorer (f.eks. endometriekreft)
- Udiagnostisert genitalblødning

- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere eller pågående venøs tromboembolisme (dyp venetrombose, lungeemboli)
- Kjente trombofile sykdommer (f.eks. protein C-mangel, protein S-mangel eller antitrombin-mangel (se pkt. 4.4))
- Aktiv eller tidligere arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. angina, hjerteinfarkt)
- Akutt leversykdom eller tidligere leversykdom der leverfunksjonstester ikke er normalisert
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Porfyri.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved behandling av postmenopausale symptomer, bør HRT bare startes hvis symptomene har negativ innvirkning på livskvaliteten. I alle tilfeller bør risiko kontra nytte vurderes grundig minst en gang pr. år og HRT bør bare fortsettes så lenge nytten oppveier risikoen.

Evidens vedrørende risikoen knyttet til HRT i behandlingen av prematur menopause er begrenset. På grunn av den lave absolutte risikoen hos yngre kvinner kan likevel balansen av nytte og risiko for disse kvinnene være mer fordelaktig for disse kvinnene enn for eldre kvinner.

Medisinsk undersøkelse/oppfølging

Før behandlingen med HRT startes opp eller gjenopptas bør det foretas en komplett sykehistorie av pasienten og nærmeste familie. Legeundersøkelsen (inkludert undersøkelse av underliv og bryst) bør sammenholdes med sykehistorien, kontraindikasjoner og advarsler for bruk. Rutinemessig kontroll anbefales under behandlingen, og hvor ofte og hvordan avhenger av den enkelte kvinne. Kvinner bør rådes om hva slags forandringer i brystene som bør rapporteres til legen eller sykepleieren (se «Brystkreft» nedenfor). Undersøkelser inkludert egnet billeddiagnostikk, f.eks. mammografi, bør foretas i henhold til gjeldende screening-praksis, og tilpasset den enkeltes medisinske behov.

Tilstander som krever tilsyn

Hvis noen av følgende tilstander foreligger, har forekommet tidligere og/eller har forverret seg under svangerskap eller tidligere hormonbehandling bør pasienten overvåkes nøye. Det bør tas med i betraktningen at disse tilstandene kan komme tilbake eller forverres under behandling med Eviana, spesielt gjelder dette:

- Leiomyomer (uterine fibroider) eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboembolisk sykdom (se nedenfor)
- Risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer, f.eks. 1. grads arvelig disposisjon for brystkreft
- Hypertensjon
- Leversykdom (f. eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uten karkomplikasjoner
- Kolelitiasis
- Migræne eller (sterk) hodepine
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor)
- Epilepsi
- Astma
- Otoklerose.

Grunner til umiddelbar seponering av behandlingen

Behandlingen bør avsluttes hvis en kontraindikasjon oppdages og i følgende situasjoner:

- Gulsott eller forverring av leverfunksjon
- Signifikant økt blodtrykk
- Nye anfall av migrenelignende hodepine

- Graviditet.

Endometriehyperplasi og karsinom

Hos kvinner med intakt uterus er risikoen for endometriehyperplasi og karsinom økt når østrogen er gitt alene over lengre tid. Den rapporterte økningen i risiko for endometriekreft blant brukere av østrogen alene, er fra 2 til 12 ganger høyere enn hos ikke-brukere, avhengig av behandlingsvarighet og østrogendose (se pkt. 4.8). Etter at behandling er avsluttet kan risikoen forbli økt i mer enn 10 år.

Tillegg av et progestogen syklisk i minst 12 dager pr. måned/28 dagers syklus eller kontinuerlig kombinert østrogen-progestogenbehandling hos ikke-hysterektomerte kvinner hindrer denne økte risikoen som er forbundet med HRT med østrogen alene.

Gjennombruddsblødning og sporblødning kan forekomme i løpet av de første månedene av behandlingen. Hvis gjennombruddsblødning eller sporblødning fortsetter etter de første månedene med behandling, begynner etter en tid med behandling, eller hvis blødningen vedvarer etter seponering av behandlingen, bør årsaken avklares. Dette kan inkludere endometriebiopsi for å utelukke endometriemalignitet.

Brystkreft

Samlet evidens viser at det er en økt risiko for brystkreft hos kvinner som tar kombinert østrogen-progestogen og eller østrogen gitt alene ved HRT, og at denne er avhengig av varigheten av HRT.

Den randomiserte, placebokontrollerte studien "The Women's Health Initiative study" (WHI) og en metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier er overensstemmende med hensyn til funn av økt risiko for brystkreft hos kvinner som får kombinert østrogen-progestogen HRT. Den økte risikoen viser seg etter omtrent 3 (1-4) år (se pkt. 4.8).

Resultater fra en stor metaanalyse viste at den forhøyede risikoen vil reduseres med tiden etter avsluttet behandling, og at tiden det vil ta å nå baseline avhenger av varigheten av tidligere HRT-bruk. Ved HRT med varighet over 5 år kan risikoen vedvare i 10 år eller mer.

HRT, spesielt østrogen-progestogenkombinasjonsbehandling, øker tettheten på mammografibildene, noe som kan ha negativ påvirkning på den radiologiske påvisningen av brystkreft.

Ovarialkreft

Ovarialkreft er langt mer sjeldent enn brystkreft. Epidemiologiske funn fra en stor metaanalyse antyder noe økt risiko hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling med østrogen alene eller østrogen-progestogen i kombinasjon. Økt risiko vises innen 5 års bruk, og avtar over tid etter at behandlingen er avsluttet.

Noen andre studier, inkludert WHI-studien, antyder at bruk av kombinerte former for hormonsubstitusjonsbehandling kan være forbundet med lik eller noe lavere risiko (se pkt. 4.8).

Venøs tromboembolisme

HRT er forbundet med en 1,3 til 3 ganger høyere risiko for utvikling av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av et slikt tilfelle er mer sannsynlig i det første året av HRT-behandlingen enn senere (se pkt 4.8).

Pasienter med kjente trombofile tilstander har en økt risiko for VTE, og HRT kan øke denne risikoen ytterligere. HRT er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

Alminnelig anerkjente risikofaktorer for VTE inkluderer bruk av østrogen, høy alder, store kirurgiske inngrep, langvarig immobilisering, overvekt (BMI > 30 kg/m²), graviditet/post

partumperiode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft. Det er ingen konsensus om den mulige rollen åreknuter spiller for VTE.

Som for alle postoperative pasienter må profylaktiske tiltak vurderes for å forhindre VTE etter kirurgi. Hvis pasienten må immobiliseres i lengre tid etter elektiv kirurgi anbefales det å avslutte HRT-behandlingen midlertidig i 4 til 6 uker før inngrepet. Behandlingen bør ikke gjenopptas før kvinnen er fullstendig mobil igjen.

Hos kvinner som ikke selv har hatt VTE, men der en nær, direkte slektning har hatt venøs tromboembolisme i ung alder, kan screening tilbys etter grundig rådgivning vedrørende dets begrensninger (bare en del av trombofile defekter blir oppdaget ved screening).

HRT er kontraindisert hvis det foreligger en trombofil tilstand som har gitt seg utslag i venøs tromboembolisme hos et familiemedlem eller hvis det foreligger en alvorlig koagulasjonsdefekt (for eksempel antitrombin-mangel, protein S-mangel, protein C-mangel eller en kombinasjon av defekter).

For kvinner som allerede får kronisk antikoagulasjonsbehandling kreves det grundig vurdering av nytte kontra risiko ved bruk av HRT.

Hvis det oppstår VTE etter start av behandlingen skal legemidlet seponeres. Pasienten skal rådes til umiddelbart å kontakte lege ved mulige symptomer på tromboemboli (f.eks. smertefull hevelse i et ben, plutselig brystsmerte, dyspné).

Koronar arteriesykdom (CAD)

Det er ingen evidens fra randomiserte kontrollerte studier av beskyttelse mot hjerteinfarkt hos kvinner med eller uten eksisterende CAD som fikk HRT med kombinert østrogen-progestogen eller østrogen alene.

Den relative risikoen for CAD ved bruk av HRT med kombinert østrogen-progestogen er svakt økt. Da baseline absolutt risiko for CAD er svært avhengig av alder, er antall ekstra tilfeller av CAD på grunn av bruk av østrogen-progestogen svært lav hos friske kvinner nær menopause, men vil øke med økende alder.

Iskemisk slag

Kombinert østrogen-progestogen og behandling med østrogen alene er forbundet med opptil 1,5 ganger økt risiko for iskemisk slag. Den relative risikoen forandres ikke med alder eller tid siden menopause. Da baseline risiko for slag er svært aldersavhengig, vil den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT likevel øke med alderen (se pkt. 4.8).

Hypotyreoidisme

Pasienter som trenger substitusjonsbehandling med tyreoidhormon bør få tyreoidfunksjonen kontrollert regelmessig mens de behandles med HRT, dette for å sikre at tilfredsstillende nivåer av tyreoidhormon opprettholdes.

Andre tilstander

Østrogen kan forårsake væskeretensjon, og pasienter med kardial eller renal dysfunksjon bør derfor overvåkes nøye.

Kvinner med preeksisterende hypertriglyseridemi bør følges nøye ved østrogen- eller hormonsubstitusjonsbehandling, da det ved denne tilstanden er rapportert sjeldne tilfeller der østrogenbehandling gav stor økning av plasmatriglyserider som førte til pankreatitt.

Eksogene østrogen kan indusere eller forverre symptomer på arvet og ervervet angioødem.

Østrogen øker tyreoidabindende globulin (TBG), noe som fører til økt sirkulatorisk totalt tyreoidahormon, målt ved proteinbundet jod (PBI), T₄-nivå (ved kolonne- eller radio-immunoassay) eller T₃-nivå (ved radio-immunoassay). Opptak av T₃ resin er nedsatt, noe som reflekterer økt TBG. Konsentrasjonene av fritt T₄ og fritt T₃ er uforandret. Andre bindende proteiner kan øke i serum, f.eks. kortikoidbindende globulin (CBG), kjønnshormonbindende globulin (SHBG) noe som fører til økt nivå av henholdsvis sirkulerende kortikosteroider og kjønnshormoner. Frie eller biologisk aktive hormonskonsentrasjoner er uforandret. Andre plasmaproteiner kan øke (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-I-antitrypsin og ceruloplasmin).

HRT-bruk forbedrer ikke kognitiv funksjon. Det er noe evidens for økt risiko for sannsynlig demens hos kvinner som har påbegynt behandling med kontinuerlig kombinert HRT eller HRT med østrogen alene etter 65 års alder.

Forhøyet ALT-nivå

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C (HCV)-virusinfeksjoner med kombinasjonsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, forekom det signifikant hyppigere et forhøyet ALAT-nivå på mer enn 5 ganger øvre normalnivå hos kvinner som brukte legemidler som inneholdt etinyløstradiol, slik som kombinert hormonell prevensjon (CHC). I tillegg ble det også hos pasienter som var behandlet med glecaprevir/pibrentasvir observert forhøyet ALT-nivå hos kvinner som brukte legemidler som inneholdt etinyløstradiol slik som CHC. Hos kvinner som brukte legemidler som inneholdt andre østrogenene enn etinyløstradiol slik som østradiol, var forekomsten av forhøyet ALT-nivå tilsvarende de som ikke fikk østrogenbehandling. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tok disse andre østrogenene, bør forsiktighet likevel utvises ved samtidig administrering med kombinasjonsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir og også behandlingen med glecaprevir/pibrentasvir. Se pkt. 4.5.

Eviana tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metaboliseringen av østrogen og progestogener kan øke ved samtidig inntak av substanser som induserer legemiddelmetaboliserende enzymer, spesielt cytokrom P450, slik som antiepileptika (f.eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) og antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Selv om ritonavir, telaprevir og nelfinavir er sterke inhibitorer har de derimot induserende virkning når de brukes sammen med steroider. Urtepreparater som inneholder johannesurt (Prickperikum, *Hypericum perforatum*) kan indusere metaboliseringen av østrogen og progestogener.

Klinisk kan en økt metabolisering av østrogen og progestogener medføre nedsatt effekt og forandringer av den uterine blødningsprofil.

Farmakodynamiske interaksjoner

I kliniske studier med HCV-kombinasjonsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, forekom det signifikant hyppigere et forhøyet ALAT-nivå på mer enn 5 ganger øvre normalnivå hos kvinner som brukte legemidler som inneholdt etinyløstradiol, slik som kombinert hormonell prevensjon (CHC). Hos kvinner som brukte legemidler som inneholdt andre østrogenene enn etinyløstradiol slik som østradiol var forekomsten av forhøyet ALT-nivå tilsvarende de som ikke fikk østrogenbehandling. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tok disse andre østrogenene, bør forsiktighet likevel utvises ved samtidig administrering med kombinasjonsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir og også behandlingen med glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.4).

Visse laboratorietester kan bli påvirket av østrogenbehandling, slik som tester av glukosetoleranse eller tyreoidfunksjon.

Legemidler som hemmer aktiviteten til mikrosomale leverenzymmer som metaboliserer legemidler f.eks. ketokonazol, kan øke de sirkulerende nivåene av de aktive substansene i Eviana.

Samtidig administrasjon av ciklosporin og Eviana kan forårsake økte blodnivåer av ciklosporin, kreatinin og transaminaser på grunn av redusert metabolisme av ciklosporin i leveren.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Eviana er ikke indisert ved graviditet.

Blir kvinnen gravid under behandlingen med Eviana, skal behandlingen avsluttes umiddelbart.

Kliniske data fra bruk på et begrenset antall gravide kvinner indikerer at noretisteron gir skadelige effekter på fosteret. Ved doser som er høyere enn de som brukes ved prevensjon og HRT, er det sett maskulinisering av jentefostre.

Resultatene fra de fleste epidemiologiske studiene så langt, som er relevant for utilsiktet fostereksposering for kombinasjon av østrogen og progestogen, tyder ikke på teratogene eller fostertoksiske effekter.

Amming

Eviana er ikke indisert ved amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Eviana har ingen kjent påvirkning på evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Klinisk erfaring

Den vanligst rapporterte bivirkningen i den kliniske studien med Eviana var vaginal blødning. 11 % av kvinnene etter første måneds behandling, 15 % av kvinnene etter fjerde måneds behandling og 11 % av kvinnene ved slutten av 6 måneders studien rapporterte om blødning eller sporblødning. Alle bivirkninger som er observert med en høyere frekvens hos pasienter behandlet med Eviana sammenlignet med placebo og som etter en total vurdering bedømmes å ha en mulig sammenheng med behandlingen, er presentert nedenunder.

Organklasse-system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000, < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000, < 1/1000
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Vulvovaginal mykotisk infeksjon, se også «Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer»		
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet, se også «Hud- og underhuds-sykdommer»	
Stoffskifte- og			Væskeretensjon, se	

Organklasse-system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000, < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000, < 1/1000
ernærings-betingede sykdommer			også «Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet»	
Psykiatriske lidelser			Depresjon eller forverret depresjon Nervøsitet	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine	Migrene Svimmelhet	
Gastro-intestinale sykdommer		Magesmerter Kvalme	Utspilt mage Dyspepsi	
Hud- og underhuds-sykdommer			Pruritus eller urtikaria Alopesi Akne	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter Nakkesmerter Smerte i ekstremiteter	Leggkramper	
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer	Vaginal blødning	Endometrie-fortykkelse Vulvovaginal mykotisk infeksjon	Brystsmerter Brystubehag	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Perifert ødem	

Erfaring etter markedsføring:

I tillegg til de ovennevnte bivirkningene er følgende bivirkninger rapportert spontant og er etter en totalvurdering ansett å ha en mulig sammenheng med behandling med Activelle 1 mg/0,5 mg. Disse spontant rapporterte bivirkningene er svært sjeldne (<1/10 000, ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)). Erfaring etter markedsføring viser en underrapportering av bivirkninger, spesielt for ubetydelige og velkjente bivirkninger. De angitte frekvensene bør derfor tolkes i lys av dette:

- Godartede og ondartede neoplasmer (inkludert cyster og polyper): Endometriekreft
- Forstyrrelser i immunsystemet: Generaliserte hypersensitivitetsreaksjoner (f.eks. anafylaktisk reaksjon/sjokk)
- Psykiatriske lidelser: Insomnia, angst, nedsatt libido, økt libido
- Nevrologiske sykdommer: Svimmelhet, slag
- Øyesykdommer: Synsforstyrrelser
- Hjertesykdommer: Hjerteinfarkt
- Karsykdommer: Forverret hypertensjon
- Gastrointestinale sykdommer: Dyspepsi, oppkast

- Sykdommer i lever og galleveier: Galleblæresykdom, kolelittiasis, forverret kolelittiasis, tilbakefall av kolelittiasis
- Hud- og underhudssykdommer: Seboré, utslett, angionevrotisk ødem
- Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer: Endometriehyperplasi, vulvovaginal pruritus
- Undersøkelser: Vektreduksjon, blodtrykksøkning.

Andre bivirkninger er rapportert i forbindelse med østrogen/progestogenbehandling:

- Hud- og underhudssykdommer: Alopesi, kloasme, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura
- Mulig demens over 65 års alder (se pkt 4.4)
- Tørre øyne
- Endret sammensetning av tårevæsken.

Brystkreftrisiko

Det er rapportert om opptil en dobling av risikoen for å få diagnostisert brystkreft hos kvinner som tar kombinert østrogen-progestogenbehandling i mer enn 5 år.

Den økte risikoen hos brukere av østrogen alene er lavere enn det som er sett hos brukere av østrogen-progestogen-kombinasjoner.

Risikonivået er avhengig av behandlingsvarighet (se pkt. 4.4).

Absolutte risikoestimer basert på resultater fra den største randomiserte placebokontrollerte studien (WHI-studien) og den største metaanalysen av prospektive epidemiologiske studier er presentert under:

Største metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier

Estimert tilleggsrisiko for brystkreft etter 5 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens over en periode på 5 år per 1000 kvinner som aldri har brukt HRT (50-54 år)*	Relativ risiko	Ekstra tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 5 år
HRT med østrogen alene			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinert østrogen-progestogen			
50	13,3	1,6	8,0
* Tatt fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m ²). Merk: Da bakgrunnsinsidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ekstra tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.			

Estimert tilleggsrisiko for brystkreft etter 10 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved	Insidens over en	Relativ risiko	Ekstra tilfeller per
-----------	------------------	----------------	----------------------

start av HRT (år)	periode på 10 år per 1000 brukere som aldri har brukt HRT (50-59 år)*		1000 brukere av HRT etter 10 år
HRT med østrogen alene			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinert østrogen-progestogen			
50	26,6	1,8	20,8
* Tatt fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m ²). Merk: Da bakgrunnsinsidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ekstra tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.			

USA "WHI"-studier – Tilleggsrisiko for brystkreft etter 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogruppen	Relativ risiko og 95 % KI	Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner som brukte HRT (95 % KI)
CEE østrogen alene			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
CEE+MPA østrogen-progestogen**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)
* WHI-studie, med kvinner uten livmor, som ikke viste en økt risiko for brystkreft. ** Når analysen ble begrenset til kvinner som ikke hadde brukt HRT før studien, var det tilsynelatende ingen økt risiko i de første 5 årene av behandlingen. Etter 5 år var risikoen høyere enn hos ikke-brukere.			

Risiko for endometriekreft

Risikoen for endometriekreft hos kvinner med livmor, som ikke bruker HRT, er ca. 5 av 1000

Hos kvinner med livmor anbefales ikke bruk av HRT med østrogen alene siden dette øker risikoen for endometriekreft (se pkt. 4.4).

Avhengig av varigheten av bruk av østrogen alene og østrogendosen, varierte den økte risikoen for endometriekreft i epidemiologiske studier fra mellom 5 og 55 ekstra tilfeller diagnostisert per 1000 kvinner i alderen mellom 50 og 65.

Tillegg av progestogen til behandling med østrogen alene i minst 12 dager per syklus kan forhindre denne økte risikoen. I "Million Women"-studien, økte ikke 5 års bruk av kombinert (sekvensiell eller kontinuerlig) HRT risikoen for endometriekreft (RR på 1,0 (0,8-1,2)).

Ovarialkreft

Bruk av østrogen monoterapi eller kombinert østrogen-progestogen hormonsubstitusjonsbehandling har vært assosiert med lett forhøyet risiko for å bli diagnostisert med ovarialkreft (se pkt. 4.4). En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovarialkreft hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling sammenliknet med kvinner som aldri har brukt hormonell substitusjonsbehandling (RR 1,43, 95 % KI 1,31-1,56). Blant kvinner i alderen 50-54 år som bruker hormonell substitusjonsbehandling over en 5 års periode, vil omtrent 1 ekstra tilfelle blant 2000 brukere bli diagnostisert. For kvinner i alderen 50-54 år som ikke bruker hormonell substitusjonsbehandling, vil omtrent 2 kvinner av 2000 bli diagnostisert med ovarialkreft over en 5 års periode.

Risiko for venøs tromboembolisme

HRT er forbundet med 1,3 til 3 ganger økt relativ risiko for utvikling av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten av et slikt tilfelle er mer sannsynlig i det første året med HRT-bruk (se pkt 4.4). Resultater fra WHI-studiene er presentert under:

WHI-studier – Tilleggsrisiko for VTE etter 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogruppen	Relativ risiko og 95 % KI	Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 HRT-brukere (95 % KI)
Oral østrogen alene*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Oral kombinert østrogen-progestogen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Studie med kvinner uten livmor.

Risiko for koronar arteriesykdom

Risikoen for koronar arteriesykdom er svakt økt hos brukere av kombinert østrogen-progestogen HRT over 60 års alder (se pkt.4.4).

Risiko for iskemisk slag

Bruk av østrogen alene og østrogen-progestogen-behandling er forbundet med inntil 1,5 ganger økt relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemoragisk slag er ikke økt ved bruk av HRT. Denne relative risikoen er ikke avhengig av alder eller behandlingsvarighet, men baseline risiko er sterkt aldersavhengig. Den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT vil øke med alder (se pkt. 4.4).

WHI-studier kombinert – Tilleggsrisiko for iskemisk slag* etter 5 års bruk

Alders gruppe (år)	Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner i placebogruppen	Risiko risiko og 95 % KI	Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 HRT-brukere (95 % KI)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Det ble ikke differensiert mellom iskemisk og hemoragisk slag.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering med orale østrogener er brystømhet, kvalme, oppkast og/eller metroragi. Overdosering med progestogener kan føre til nedstemthet, tretthet, akne og hirsutisme. Behandlingen bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Progestogener og østrogen, kombinasjoner, ATC-kode: G03F A01

Østradiol: Den aktive substansen, syntetisk 17- β -østradiol, er kjemisk og biologisk identisk med det endogene humane østradiol. Det erstatter tapet av østrogenproduksjon hos postmenopausale kvinner og lindrer menopausale symptomer.

Noretisteronacetat: Syntetisk progestogen med effekt tilsvarende progesteron, et naturlig kvinnelig kjønnshormon. Da østrogen fremmer vekst av endometriet vil østrogen gitt alene øke risikoen for endometriehyperplasi og kreft. Tilskudd av et progestogen reduserer risikoen for østrogenindusert endometriehyperplasi hos kvinner med intakt uterus.

Lindring av menopausale symptomer oppnås i løpet av de første få ukers behandling. Innen uke 3 var nedgangen i gjennomsnittlig antall moderate til alvorlige hetetokter for 0,5 mg østradiol-behandlingsgruppen statistisk signifikant ($p \leq 0,001$) sammenlignet med placebogruppen. Denne reduksjonen vedvarte til studien ble konkludert etter 24 uker.

Eviana er et kontinuerlig kombinasjonsHRT som inneholder 17- β -østradiol og noretisteronacetat for å unngå den regelmessige bortfallsblødningen som opptrer ved syklisk eller sekvensiell HRT. Amenoré (ingen blødning eller sporblødning) ble sett hos 89% av kvinnene i måned 6 av behandlingen. Blødning og/eller sporblødning ble sett hos 11 – 15 % av kvinnene i løpet av de første 6 månedene av behandlingen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter oralt inntak av Eviana, absorberes 17- β -østradiol raskt fra gastrointestinaltraktus og gjennomgår omfattende firstpassmetabolisering i leveren og andre tarmorganer og når maksimal plasmakonsentrasjon innen 5–8 timer. Etter administrasjon av 2 Eviana tabletter var gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon 24 pg/ml (CV 38 %). Halveringstiden til 17- β -østradiol er ca. 15 timer. Det sirkulerer bundet til SHBG (37 %) og til albumin (61 %), mens bare ca. 1-2 % er ubundet. Metaboliseringen av 17- β -østradiol foregår hovedsakelig i lever og tarm, men også i målorganer og involverer dannelsen av mindre aktive eller inaktive metabolitter, inkludert østron, katekoløstrogen og flere østrogensulfater og -glukuronider. Konjugerte østrogen blir utskilt via galle, hydrolysert og reabsorbert (enterohepatisk sirkulasjon), og hovedsakelig eliminert i urin i biologisk inaktiv form.

Etter oralt inntak blir noretisteronacetat raskt absorbert og omdannet til noretisteron (NET). Det gjennomgår firstpass-metabolisering i lever og andre tarmorganer og når maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 2,4 ng/ml CV 41 % (etter oralt inntak av to Eviana tabletter) innen 0,5–1,5 timer. Den terminale halveringstiden til NET er ca. 9–11 timer. NET bindes til SHBG (36 %) og til albumin (61 %). De viktigste metabolittene er isomerer av 5- α -dihydro-NET og av tetrahydro-NET, som blir utskilt hovedsakelig i urinen som sulfat- eller glukuronidkonjugater.

Farmakokinetikken til østradiol er ikke påvirket av noretisteronacetat.

De farmakokinetiske egenskapene hos eldre er ikke studert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet av østrogen er lav. På grunn av store forskjeller mellom dyrearter og mellom dyr og mennesker er prekliniske resultater av begrenset verdi for å forutse effekten på menneske.

Dyrestudier med østradiol eller østradiolvalerat har vist embryoletale effekter allerede ved relativt lave doser; misdannelser av urogenitaltraktus og feminisering hos guttefoster er sett.

Som andre progestogener forårsaker noretisteron virilisering av jentefoster hos rotte og ape. Ved høye doser av noretisteron ble det sett embryoletale effekter.

Prekliniske data fra konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogenitet indikerer ingen spesiell fare for mennesker utover det som er diskutert i andre punkter i denne preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Hydroksypropylcellulose
Talkum
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose
Glyseroltriacetat
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap. Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Kalenderpakningen på 28 tabletter består av følgende tre deler:

- Basen er laget av farget, ikke-transparent polypropylen.
- Det ringformede lokket er laget av transparent polystyren.
- Midtskiven er laget av farget, ikke-transparent polystyren.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novo Nordisk A/S
Novo Allé

DK-2880 Bagsværd
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-5213

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.10.2008

Dato for siste fornyelse: 03.08.2012

10. OPPDATERINGSDATO

25.08.2023