

1. LEGEMIDLETS NAVN

Noresmea 1 mg/0,5 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder:

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

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 56,7 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Hvite, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med en diameter på 6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Hormonell substitusjonsbehandling (HRT) mot symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner mer enn 1 år etter siste menstruasjon.
- Osteoporoseprofylakse hos postmenopausale kvinner som har høy risiko for fremtidige frakturer, og som ikke tåler andre legemidler godkjent for osteoporoseprofylakse eller der slike legemidler er kontraindisert.

Erfaring med behandling av kvinner over 65 år er begrenset.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Noresmea er et kontinuerlig HRT-kombinasjonspreparat til bruk hos kvinner som har intakt uterus.

En tablett tas peroralt 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 kan være indisert hvis responsen etter 3 måneder ikke har gitt symptomlindring.

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

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

Administrasjonsmåte

Oral bruk

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent, tidligere eller mistenkt brystkreft
- Kjente, tidligere eller mistenkte østrogenavhengige maligne svulster (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 antitrombinmangel (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 årlig og HRT bør bare fortsettes så lenge nytten oppveier risikoen.

Bevis 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 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. 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 screeningpraksis og tilpasses den enkeltes medisinske behov.

Tilstander som krever tilsyn

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

- Leiomyomer (uterine fibroider) eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboembolisk sykdom (se nedenfor)
- Risikofaktorer for østrogenavhengige svulster, f.eks. førstegrads arvelig disposisjon for brystkreft
- Hypertensjon
- Leversykdom (f. eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uten karkomplikasjoner
- Gallestein
- Migrene eller (sterk) hodepine
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor)
- Epilepsi

- Astma
- Otosklerose

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 østrogener gis alene over lengre tid. Den rapporterte økningen i risiko for endometriekreft blant brukere av østrogen alene, varierer fra 2 til 12 ganger større sammenlignet med den for 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, forebygger mot den 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

Samlede bevis viser at det er en økt risiko for brystkreft hos kvinner som mottar kombinasjonsbehandling med østrogen og progestogen eller HRT med østrogen alene, avhengig av varigheten av HRT.

Kombinasjonsbehandling med østrogen-progestogen

Den randomiserte, placebokontrollerte studien “The Women’s Health Initiative study” (WHI) og en metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier stemmer overens med funn av økt risiko for brystkreft hos kvinner som får kombinert HRT-behandling med østrogen/progestogen. Denne økte risikoen viser seg etter omtrent 3 (1-4) år (se pkt. 4.8).

HRT med østrogen alene

- WHI-studien fant ingen økning i risiko for brystkreft hos hysterektomerte kvinner som fikk HRT-behandling med østrogen alene. Observasjonsstudier har stort sett rapportert en liten økning i risiko for å få diagnostisert brystkreft, som er lavere enn det man finner hos brukere av østrogen-progestagenkombinasjonspreparater (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-progestogen kombinasjonsbehandling, 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 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).

Generelle anerkjente risikofaktorer for VTE inkluderer bruk av østrogen, høy alder, store kirurgiske inngrep, langvarig immobilisering, overvekt (BMI > 30 kg/m²), graviditet/postpartumperiode, 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 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 har en nær, direkte slektning som har hatt trombose i ung alder, kan screening tilbys etter grundig rådgivning vedrørende screeningens begrensninger (bare en del av trombofile defekter blir oppdaget ved screening).

HRT er kontraindisert hvis det foreligger en familiær trombofil tilstand som har gitt seg utslag i trombose hos et familiemedlem eller hvis det foreligger en alvorlig koagulasjonsdefekt (f.eks. antitrombinmangel, protein S-mangel, protein C-mangel eller en kombinasjon av defekter).

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

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

Koronar arteriell sykdom (CAD)

Det er ingen bevis fra randomiserte kontrollerte forsøk på beskyttelse mot hjerteinfarkt hos kvinner med eller uten eksisterende CAD som fikk kombinerte østrogen-progestogen HRT eller HRT med østrogen alene.

Den relative risikoen for CAD ved bruk av kombinert østrogen-progestogen HRT er svakt økt. Siden absolutt risiko for CAD ved baseline er svært avhengig av alder, er antall ekstra tilfeller av CAD på grunn av østrogen-progestogenbruk svært lav hos friske kvinner nær menopausen, 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 menopausen. Siden risikoen for slag ved baseline likevel er svært aldersavhengig, vil den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med alderen (se pkt. 4.8).

Hepatitt C

Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot hepatitt C-virus (HCV) bestående av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, var forhøyet ALAT på mer enn 6 ganger den øvre normalgrensen (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som bruker legemidler som inneholder etinyløstradiol slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Hos kvinner som i tillegg behandles med glekaprevir/pibrentasvir ble forhøyet ALAT sett etter samtidig administrering med legemidler som

inneholder etinyløstradiol slik som kombinert hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som bruker legemidler som inneholder andre østrogenen enn etinyløstradiol, som østradiol, hadde en grad av forhøyet ALAT tilsvarende dem som ikke får noen østrogenen. På grunn av det begrensede antall kvinner som tar disse andre østrogenene, er forsiktighet allikevel berettiget ved samtidig administrering med kombinasjonsbehandling bestående av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir og også behandlingen med glekaprevir/pibrentasvir. Se pkt. 4.5.

Andre tilstander

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

Eksogene østrogenen kan indusere eller forverre symptomer på hereditært og ervervet angioødem.

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

Østrogenen øker tyreoidabindende globulin (TBG), noe som fører til økt sirkulatorisk total tyreoidahormon målt ved proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (ved kolonne eller radio-immunoassay) eller T3-nivåer (ved radio-immunoassay). T3-resinopptak er nedsatt, noe som reflekterer den økte TBG. Konsentrasjonene av fritt T4 og fritt T3 er uforandret. Andre bindende proteiner kan økes i serum, f.eks. kortikoidbindende globulin (CBG), kjønnsormonbindende globulin (SHBG) noe som fører til økte sirkulatoriske konsentrasjoner av henholdsvis kortikosteroider og kjønnsormoner. Frie eller biologisk aktive hormonskonsentrasjoner er uforandret. Andre plasmaproteiner kan økes (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-I-antitrypsin og ceruloplasmin).

Bruk av HRT 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.

Noresmea 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

Metabolismen av østrogen og progestogen kan økes ved samtidig inntak av legemidler 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 hemmere har de derimot induserende virkning når de brukes sammen med steroider. Urtepreparater som inneholder Johannesurt (Prickperikum, Hypericum perforatum) kan indusere metabolismen av østrogen og progestogen.

Klinisk kan en økt metabolisme av østrogen og progestogen medføre nedsatt effekt og forandringer av den uterine blødningsprofilen.

Legemidler som hemmer aktiviteten til mikrosomale leverenzymer som metaboliserer legemidler f.eks. ketokonazol, kan øke de sirkulatoriske konsentrasjonene av virkestoffene i Noresmea.

Samtidig administrasjon av ciklosporin og Noresmea kan forårsake økt blodkonsentrasjon av ciklosporin, kreatinin og transaminaser på grunn av redusert metabolisme av ciklosporin i leveren.

Andre interaksjoner

Under kliniske studier med kombinasjonsbehandling mot hepatitt C-virus (HCV) med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir, var forhøyet ALAT på mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som bruker legemidler som inneholder

etinyløstradiol som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner som bruker legemidler som inneholder andre østrogener enn etinyløstradiol, som østradiol, hadde en grad av forhøyet ALAT tilsvarende dem som ikke får noen østrogener. På grunn av det begrensede antall kvinner som tar disse andre østrogenene, er forsiktighet allikevel berettiget ved samtidig administrering med kombinasjonsbehandling bestående av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir og også behandlingen med glekaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Noresmea er ikke indisert ved graviditet.

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

Klinisk indikerer data fra bruk på et begrenset antall gravide kvinner at noretisteronacetat 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

Noresmea er ikke indisert ved amming.

Fertilitet

Ingen data er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Noresmea har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Klinisk erfaring

De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske studier med østradiol/noretisteronacetat var vaginal blødning og brystsmerte/ømhet, rapportert hos ca. 10 % - 20 % av pasientene. Vaginal blødning forekom vanligvis i de første månedene av behandlingen. Brystsmerte forsvant vanligvis etter noen få måneders behandling. Alle bivirkninger som er observert i de randomiserte kliniske forsøkene med en høyere frekvens hos pasienter behandlet med østradiol/noretisteronacetat sammenlignet med placebo og som etter en total vurdering bedømmes å ha en mulig sammenheng med behandlingen er presentert nedenfor.

System organklasse	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Genital candidiasis eller vaginitt, se også «Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer»		
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet, se også «Hud- og underhuds- sykdommer»	

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Væskeretensjon, se også «Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet»		
Psykiatriske lidelser		Depresjon eller forverret depresjon	Nervøsitet	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, migrene eller forverret migrene		
Karsykdommer			Overfladisk tromboflebitt	Dyp venøs tromboembolisme, lungeemboli
Gastro- intestinale sykdommer		Kvalme	Magesmerter, utspilt mage eller magebesvær. Flatulens eller oppblåsthet	
Hud- og underhudssykdommer			Alopesi, hirsutisme eller akne. Pruritus eller	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter	Leggkramper	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Smerter eller ømhet i brystene. Vaginal blødning.	Brystødem eller brystforstørrelse. Forverrede uterine fibroider eller tilbakefall av uterine fibroider eller uterine fibroider.		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Perifert ødem	Uvirksomt legemiddel	
Undersøkelser		Vektøkning		

Erfaring etter markedsføring

I tillegg til de ovennevnte bivirkningene er følgende bivirkninger rapportert spontant og er etter en totalvurdering bedømt til å ha en mulig sammenheng med behandlingen med østradiol/noretisteronacetat. Disse spontane rapporterte bivirkningene er svært sjeldne (< 1/10 000, ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)). Erfaring etter markedsføring viser en underrapportering av bivirkninger, spesielt for ubetydelige og velkjente bivirkninger. Frekvensene bør derfor tolkes i lys av dette:

- Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (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, gallestein, forverret gallestein, tilbakefall av gallestein
- Hud- og underhudssykdommer: Seboré, utslett, angioødem
- Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer: Endometriehyperplasi, vulvovaginal pruritus
- Undersøkelser: Vektreduksjon, blodtrykksøkning

Andre bivirkninger er rapportert i forbindelse med østrogen/progestogenbehandling:

- Hud- og underhudssykdommer: Alopesi, kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura.
- Mulig demens over 65-års alder (se pkt. 4.4).

Brystkreftisiko

- 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 pasienter som får behandling med østrogen alene er lavere enn den man ser hos brukere av østrogen-progestogen-kombinasjonspreparater.
- Risikonivået er avhengig av behandlingsvarigheten (se pkt. 4.4).
- Absolutte risikoestimer basert på resultatene av den største, randomiserte, placebo-kontrollerte studien (WHI-studien) og den største metaanalysen av prospektive epidemiologiske studier følger nedenfor.

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 per 1000 ikke-brukere av HRT over en 5-års periode (50-54 år)*	Risikoforhold	Ytterligere 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

* Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²).

Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ytterligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.

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

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1000 ikke-brukere av HRT over en 10-års periode (50-59 år)*	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 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

*Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ytterligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.

USA "WHI"-studier – Ekstra risiko 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 års bruk 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 er ca. 5 av 1000 kvinner med livmor, som ikke bruker HRT.

Hos kvinner med livmor anbefales ikke bruk av HRT med østrogen alene på grunn av at 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 for hver 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 en 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 sammenlignet 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 – Ekstra risiko 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 kvinner som brukte HRT (95 % KI)
Peroral østrogen alene*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Peroral kombinert østrogen-progestogen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Studie med kvinner uten livmor.

Risiko for koronar arteriell sykdom

Risikoen for koronar arteriell sykdom 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-progestogenbehandling er forbundet med en inntil 1,5 gang økt relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemorragisk slag er ikke økt ved bruk av HRT.

Den relative risikoen er ikke avhengig av alder eller behandlingsvarighet, men risikoen ved baseline er sterkt aldersavhengig. Den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT vil øke med alder (se pkt. 4.4).

WHI-studier Kombinert – Ekstra risiko for iskemisk slag* etter 5 års bruk

Alders gruppe (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)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Det ble ikke differensiert mellom iskemisk og hemorragisk 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

Overdosering kan forårsake kvalme og oppkast. Behandlingen bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Progestogener og østrogener, kombinasjoner.

ATC kode: G03F A01.

Virkningsmekanisme

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.

Østrogen forebygger bentap etter menopausen eller ovariektomi.

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.

Farmakodynamiske effekter

I kliniske studier med Noresmea fremmer tillegget av noretisteronacetatkomponenten den vasomotoriske symptomlindrende effekten av 17- β -østradiol.

Lindring av menopausale symptomer oppnås i løpet av de første få ukers behandling.

Noresmea er et kontinuerlig kombinasjonspreparat til hormonell substitusjonsbehandling (HRT) som velges for å unngå den regelmessige bortfallsblødningen som opptrer ved syklisk eller sekvensiell HRT. Amenoré (ingen blødning eller sporblødning) var sett hos 90 % av kvinnene i løpet av de 9-12 første månedene av behandlingen. Blødning og/eller sporblødning ble sett hos 27 % av kvinnene i løpet av de første 3 månedene av behandlingen og hos 10 % i løpet av de første 10 – 12 månedene av behandlingen.

Østrogenmangel ved menopausen er forbundet med en økende benomsetning og en nedgang i benmasse. Effekten av østrogen på benmineraltettheten er doseavhengig. Beskyttelsen synes å være effektiv så lenge behandlingen fortsettes. Etter at HRT er opphørt, tapes benmasse med omtrent samme hastighet som hos ubehandlede kvinner.

Klinisk effekt og sikkerhet

Data fra WHI studien og metaanalyser viser at aktuell bruk av HRT, østrogen alene eller i kombinasjon med progestogen, hos fortrinnsvis friske kvinner reduserer risikoen for hoftefrakturer, vertebrale frakturer og andre osteoporotiske frakturer. HRT kan også forebygge frakturer hos kvinner med lav bentetthet og/eller manifest osteoporose, men det er begrenset evidens for dette.

Effektene av østradiol/noretisteronacetat (NETA) på benmineraltettheten ble undersøkt i 2 to-års randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier på postmenopausale kvinner (n = 327 i en studie, inkludert 47 på NETA (1 mg/0,5 mg) og 48 på NETA (2 mg/1 mg); og n = 135 i en annen studie, inkludert 46 på NETA (1 mg/0,5 mg). Alle kvinnene fikk kalsiumtilskudd fra 500 til 1000 mg daglig. NETA (1 mg/0,5 mg) forebygget signifikant tap av benmasse i ryggrad (lumbalvirvlene), hofte (total), distal radius og i hele kroppen sammenlignet med placebogruppen av kvinner som bare fikk kalsiumtilskudd. Hos kvinner i tidlig postmenopause (1 til 5 år siden siste menstruasjon) som fullførte 2 års behandling med NETA (1 mg/0,5 mg), var den prosentvise endringen fra baseline i benmineraltetthet i ryggraden (lumbalvirvlene), lårhals og trokanter henholdsvis $4,8 \pm 0,6$ %, $1,6 \pm 0,7$ % og $4,3 \pm 0,7$ % (gjennomsnitt $\pm$ SEM), mens med den høyere dosekombinasjonen som inneholdt 2 mg E2 og 1 mg NETA ble det henholdsvis $5,4 \pm 0,7$ %, $2,9 \pm 0,8$ % og $5,0 \pm 0,9$ %. Etter 2 års behandling hadde henholdsvis 87 % og 91 % av kvinnene på NETA (1 mg/0,5 mg) og NETA (2 mg/1 mg) opprettholdt eller økt benmineraltettheten. I en studie foretatt på postmenopausale kvinner med en gjennomsnittsalder på 58 år, gav behandling med NETA (1 mg/0,5 mg) i 2 år økt benmineraltetthet på ryggraden (lumbalvirvlene) med $5,9 \pm 0,9$ %, på hofte (total) $4,2 \pm 1,0$ %, på distal radius på $2,1 \pm 0,6$ % og på total kropp med $3,7 \pm 0,6$ %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

17- β -østradiol

Absorpsjon

Etter peroralt inntak av 17- β -østradiol i mikronisert form får man rask absorpsjon fra mage-tarmkanalen.

Distribusjon

17- β -østradiol gjennomgår omfattende førstepassasjemetabolisme i leveren og andre tarmorganer og oppnår en maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 35 pikog/ml (innenfor området 21-52 pikog/ml) innen 5-8 timer. Halveringstiden til 17- β -østradiol er ca. 12-14 timer. Det sirkulerer bundet til SHBG (37 %) og til albumin (61 %), mens bare ca. 1-2 % er ubundet.

Biotransformasjon

Metabolismen av 17- β -østradiol foregår hovedsakelig i leveren og tarmen, men også i målorganene og involverer dannelsen av mindre aktive eller inaktive metabolitter inkludert østron, katekoløstrogener og flere østrogensulfater og -glukuronider.

Eliminasjon

Østrogener blir utskilt via gallen, hydrolysert og reabsorbert (enterohepatisk kretsløp), og hovedsakelig eliminert i urin i biologisk inaktiv form.

Noretisteronacetat

Absorpsjon

Etter peroralt inntak blir noretisteronacetat raskt absorbert og omdannet til noretisteron (NET).

Distribusjon

Noretisteron (NET) gjennomgår førstepassasjemetabolisme i lever og andre tarmorganer og når en maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 3,9 nanog/ml (innenfor området 1,4-6,8 nanog/ml) innen 0,5-1,5 timer. Den terminale halveringstiden til NET er ca. 8-11 timer. NET bindes til SHBG (36 %) og til albumin (61 %).

Biotransformasjon og eliminasjon

De viktigste metabolittene er isomerer av 5- α -dihydro-NET og av tetrahydro-NET, som blir utskilt hovedsakelig i urinen som sulfat- eller glukuronidkonjugater.

De farmakokinetiske egenskapene hos eldre er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den akutte toksisiteten av østrogen er lav. På grunn av markerte forskjeller mellom dyrearter og mellom dyr og mennesker er prekliniske resultater av begrenset verdi til å forutsi virkningen av østrogen på mennesker.

På forsøksdyr viste østradiol eller østradiolvalerat en embryoletal effekt allerede ved relativt lave doser; det ble sett misdannelser av urogenitaltraktus og femininisering hos guttefostre.

Noretisteron, som andre progestogener, forårsaket virilisering av jentefostre hos rotter og aper. Etter høye doser av noretisteron ble det sett embryoletale effekter.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Kopovidon
Talkum
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose
Hydroksypropylcellulose
Talkum
Hydrogenert bomullsfrøolje
Titandioksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i gjennomsiktig PVC / Aluminium blisterpakninger.

Pakningsstørrelser:

1 x 28 eller 3 x 28 (84) filmdrasjerte tabletter i kalenderpakninger.

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

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-11024

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. januar 2017

Dato for siste fornyelse: 19. januar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

01.06.2023