

1 LEGEMIDLETS NAVN

Novofem tablett, filmdrasjert

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En rød filmdrasjert tablett inneholder:
Østradiol 1 mg (som østradiolhemihydrat).

En hvit filmdrasjert tablett inneholder:
Østradiol 1 mg (som østradiolhemihydrat) og noretisteronacetat 1 mg.

Hjelpestoff med kjent effekt: Laktosemonohydrat:
Hver rød filmdrasjert tablett inneholder laktosemonohydrat 37,3 mg
Hver hvit filmdrasjert tablett inneholder laktosemonohydrat 36,8 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Røde, filmdrasjerte, bikonvekse tabletter merket NOVO 282. Diameter: 6 mm.

Hvite, filmdrasjerte, bikonvekse tabletter merket NOVO 283. Diameter: 6 mm.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hormonell substitusjonsbehandling (HRT) mot symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner mer enn 6 måneder etter siste menstruasjon.

Osteoporoseprofylakse hos postmenopausale kvinner som har høy risiko for frakturer, og som ikke tåler andre legemidler godkjent for osteoporoseprofylakse eller der slike legemidler er kontraindisert (se også pkt. 4.4).

Erfaringen med behandling av kvinner over 65 år er begrenset.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Novofem er et kontinuerlig sekvensielt HRT-preparat til oral bruk. Østrogenet doseres kontinuerlig. Progestogenet gis i tillegg i 12 dager i hver 28 dagers syklus sekvensielt.

Det tas 1 tablett daglig i følgende rekkefølge: østrogenbehandling (rød filmdrasjert tablett) i 16 dager etterfulgt av 12 dager med østrogen/progestogenbehandling (hvit filmdrasjert tablett).

Etter inntak av den siste hvite tabletten skal behandlingen fortsettes neste dag med den første røde tabletten i en ny pakning. En menstruasjonslignende blødning kommer vanligvis i begynnelsen av en ny behandlingssyklus.

Hos kvinner som ikke får HRT eller kvinner som går over fra et kontinuerlig kombinasjons HRT preparat, kan behandlingen med Novofem starte på hvilken som helst passende dag. Hos kvinner som

går over fra et annet sekvensielt HRT regime bør behandlingen startes dagen etter at det forrige behandlingsregimet er avsluttet.

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 gir tilstrekkelig symptomlindring.

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.

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 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
- 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.

Det er begrenset med informasjon vedrørende risikoen knyttet til HRT i behandlingen av prematur menopause. På grunn av den lave absolutte risikoen hos yngre kvinner kan likevel balansen av nytte og risiko være mer fordelaktig hos yngre enn hos 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 screeningpraksis, og tilpasset den enkeltes medisinske behov.

Tilstander som krever tilsyn

Hvis noen av følgende tilstander er tilstede, har forekommet tidligere og/eller 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 Novofem, spesielt gjelder dette:

- Leiomyomer (uterine fibroider) eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboembolisk sykdom (se under)
- Risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer, f.eks. 1. grads arvelig disposisjon for brystkreft

- Hypertensjon
- Leversykdom (f.eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uten karkomplikasjoner
- Cholelithiasis
- 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 minst 10 år.

Tillegg av et progestogen syklisk i minst 12 dager pr. måned/28 dagers syklus eller kontinuerlig kombinert østrogen-progestogen behandling 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 undersøkes. Dette kan inkludere endometriebiopsi for å utelukke endometriemalignitet.

Brystkreft

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

Det randomiserte placebokontrollerte forsøket ”The Women’s Health Initiative study” (WHI) og en metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier er overensstemmende mht. å finne en økt risiko for brystkreft hos kvinner som tar kombinert østrogen-progestogen HRT. Den økte risikoen viser seg etter omtrent 3 (1-4) år (se avsnitt 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 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 østrogener, 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-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 familiær trombofil tilstand som har gitt seg utslag i venøs tromboembolisme 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 kontra risiko ved bruk av HRT.

Hvis det oppstår VTE etter start av behandlingen bør legemidlet seponeres. Pasienten bør rådes til straks 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. Da baseline absolutt risiko for CAD er svært avhengig av alder, er antall ekstra tilfeller av CAD på grunn av østrogen-progestogen bruk 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 en opptil 1,5 ganger økt risiko for iskemisk slag. Den relative risikoen forandres ikke med alder eller tid siden

menopausen. Da baseline risikoen for slag er svært aldersavhengig, vil imidlertid den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med alderen (se pkt. 4.8).

Hypothyreoidisme

Pasienter som trenger substitusjonsbehandling med tyreoidhormon bør få regelmessig monitorering av sin tyreoidfunksjon mens de bruker HRT, dette for å sikre at tyreoidhormon-nivåene forblir innenfor akseptabelt nivå.

Andre tilstander

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

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

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

Østrogen øker thyroidebindende globulin (TBG), noe som fører til økt sirkulatorisk total tyreoidhormon, 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 være forhøyet i serum, f.eks. kortikoidbindende globulin (CBG), kjønnshormonbindende globulin (SHBG) noe som henholdsvis fører til økte sirkulerende kortikosteroider og kjønnshormoner. Frie eller biologisk aktive hormonskonsentrasjoner er uforandret. Andre plasmaproteiner kan være forhøyet (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-I-antitrypsin, 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.

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.

Novofem 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

Metabolismen av østrogen og progestogen kan økes 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 induserende virkning når de brukes sammen med steroider. Urtepreparater som inneholder Johannesurt (Prickperikum, Hypericum perforatum) kan indusere metabolismen av østrogen og progestogener.

Klinisk kan en økt metabolisme 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 østrogen 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 thyreoideafunksjon.

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

Samtidig administrasjon av ciklosporin 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

Novofem er ikke indisert ved graviditet.

Blir kvinnen gravid under behandling med Novofem, skal behandlingen avsluttes umiddelbart.

Klinisk indikerer data fra et begrenset antall eksponerte svangerskap på at noretisteronacetat gir bivirkninger på fosteret. Ved doser som er høyere enn de som normalt brukes ved prevensjon og HRT er det sett maskulinisering av jentefostre.

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

Amming

Novofem er ikke indisert ved amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Novofem har ingen kjent påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Klinisk erfaring

De vanligste rapporterte bivirkningene i kliniske studier ved behandling med HRT med lignende preparater som Novofem, var brystømhet og hodepine (rapportert hos $\geq 10\%$ av pasientene).

Bivirkningene som er satt opp under kan forekomme i løpet av østrogen–progestogen behandling.

Frekvensene er basert på kliniske studier gjort med et HRT- preparat lignende Novofem og fra en ”Post marketing Surveillance study” på Novofem.

Organklasser	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1000, < 1/100$	Sjeldne $\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1000$
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Vaginal candidiasis		
Forstyrrelser i immunsystemet				Allergisk reaksjon
Psykiatriske lidelser				Nervøsitet
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Insomnia Depresjon	Migrene Libido- forandringer (ikke spesifiserte)	Vertigo
Karsykdommer		Økt blodtrykk Forverret hypertensjon	Perifer embolisme og trombose	
Gastrointestinale sykdommer		Dyspepsi Magesmerter Flatulens Kvalme	Oppkast	Diaré Oppblåsthet
Sykdommer i lever og galleveier			Galleblære-sykdom Gallesten	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett Pruritus	Alopeci	Akne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskel-kramper	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Brystømhet	Vaginale blødninger Forverring av uterine fibroider		Uterin fibroide
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Ødemer		
Undersøkelser		Vektøkning		

Erfaring etter markedsføring:

I tillegg til de ovennevnte bivirkningene er følgende bivirkninger rapportert spontant og er etter en total vurdering bedømt til å ha en mulig sammenheng med Novofem behandlingen. Frekvenser for disse bivirkningene kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

- Godartede og ondartede neoplasmer (inkludert cyster og polyper): Endometriekreft
- Forstyrrelser i immunsystemet: Generaliserte hypersensitivetsreaksjoner (f.eks. anafylaktisk reaksjon/sjokk)
- Psykiatriske lidelser: Angst
- Nevrologiske sykdommer: Slag
- Øyesykdommer: Synsforstyrrelser
- Hjertesykdommer: Hjerteinfarkt
- Karsykdommer: Forverret hypertensjon
- Sykdommer i lever og galleveier: Forverret cholelithiasis, tilbakefall av cholelithiasis
- Hud- og underhudssykdommer: Seboré, angioneurotisk ødem, hirsutisme
- Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer: Endometriehyperplasi, vulvovaginal pruritus
- Undersøkelser: Vektreduksjon

Andre bivirkninger som er rapportert i forbindelse med østrogen-progestogen behandling:

- Reaksjoner i hud og underhud: Chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, hemoragisk erupsjon og vaskulær purpura
- Sannsynlig demens over 65 års alder (se pkt. 4.4)
- Tørre øyne
- Endring i sammensetning av tårefilmen.

Risiko for brystkreft

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

Den økte risikoen hos brukere av behandling med østrogen alene er lavere enn den som er sett for 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 ikke-brukere av HRT (50-54 år)*	Risikoratio	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 start av HRT (år)	Insidens over en periode på 10 år per 1000 ikke-brukere av HRT (50-59 år)*	Risikoratio	Ekstra 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
* 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 placeboarmen	Risikoratio og 95 % KI	Ekstra tilfeller over en periode på 5 år per 1000 HRT-brukere (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 for hver 1000 kvinner med livmor, som ikke bruker HRT.

Hos kvinner med livmor anbefales ikke bruk av HRT med østrogen alene da 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 hos 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 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 placeboarmen	Risikoratio 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 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-progestogen behandling er forbundet med inntil 1,5 gang økt relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemoragisk slag er ikke økt ved bruk av HRT. Den relative risikoen er ikke avhengig av alder eller behandlingsvarighet, men baseline risikoen 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

Aldersgruppe (år)	Tilfeller over en periode på 5 år per 1000 kvinner i placeboarmen	Risiko ratio 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 depressivt stemningsleie, fatigue, akne og hirsutisme. Behandlingen er symptomatisk.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Progestogener og østrogener, sekvenspreparater, ATC kode: G03F B05.

Østradiol: Den aktive substansen, syntetisk 17β-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 ovariectomi.

Noretisteronacetat: Syntetisk progestogen. 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 postmenopausale symptomer oppnås i løpet av få ukers behandling.

I en studie etter markedsføring forekom vanlige bortfallsblødninger med en gjennomsnittlig varighet på 3-4 dager hos 91 % av kvinnene som tok Novofem i 6 måneder. Bortfallsblødningen startet vanligvis noen få dager etter inntak av den siste tabletten i progestogenfasen.

Østrogenmangel ved menopausen er forbundet med en økende benomsetning og en nedgang i benmassen. Effekten av østrogen på benmineraltettheten er doseavhengig. Beskyttelsen synes å være effektiv så lenge behandlingen fortsettes. Etter at HRT er opphørt, vil benmassen reduseres på tilsvarende måte som hos ubehandlede kvinner.

Evidens fra WHI studien og meta-analyserte forsøk 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.

Randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier viste at 1 mg østradiol forebygger det postmenopausale tap av benminerale og øker benmineraltettheten. Responsen i ryggraden, lårhalsen og trochanter var henholdsvis 2,8 %, 1,6 % og 2,5 % over 2 år med 1 mg 17β-østradiol alene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Oralt administrert 17β-østradiol i mikronisert form absorberes hurtig fra gastrointestinaltraktus. Det gjennomgår omfattende firstpass metabolisering i leveren og i tarmen. Etter inntak av 1 mg er maks plasmakonsentrasjon ca. 27 pg/ml (intervall 13-40 pg/ml) innen 6 timer. Arealet under kurven ($AUC_{(0-t_z)}$) = 629 t x pg/ml. Halveringstiden til 17β-østradiol er ca. 25 timer. Det sirkulerer bundet til SHBG (Sex-hormone-binding-globulin) (37 %) og til albumin (61 %) mens ca. 1-2 % er ubundet.

Metabolismen av 17β-østradiol skjer hovedsakelig i leveren og i tarmen, men også i målorganene. Dette involverer dannelsen av mindre aktive eller inaktive metabolitter som estron, katekolestrogener og flere østrogensulfater og glukoronider. Østrogen utskilles via gallen, hydrolysert og reabsorbert (enterohepatisk kretsløp) og elimineres hovedsakelig i urinen i biologisk inaktiv form.

Etter oral administrasjon blir noretisteronacetat raskt absorbert og omdannet til noretisteron (NET). Det gjennomgår firstpass metabolisme i leveren og tarmen. Etter inntak av 1 mg oppnås maks plasmakonsentrasjon på ca. 9 ng/ml (intervall 6-11 ng/ml) innen 1 time. Arealet under kurven ($AUC_{(0-t_z)}$) = 29 t x pg/ml. Terminal halveringstid til NET er ca. 10 timer. NET bindes til SHBG (36 %) og til albumin (61 %). De viktigste metabolittene er isomere av 5 α-dihydro-NET og av tetrahydro-NET, som hovedsakelig utskilles via urinen som sulfat eller glukoronidkonjugater.

Farmakokinetikken til østradiol påvirkes ikke av noretisteronacetat.

De farmakokinetiske egenskapene hos eldre er ikke studert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier med østradiol og noretisteron acetat har som forventet vist østrogene og progestogene effekter. Begge substanser induserte bivirkninger i prekliniske reproduksjons toksisitetstudier, spesielt gjaldt dette embryotoksiske effekter og anomalier i urogenitalsystemets utvikling. For andre prekliniske effekter, er den toksikologiske profilen til østradiol og noretisteronacetat velkjent og den

indikerer ingen spesiell fare for mennesker annet enn det som er diskutert i andre punkter i denne preparatomtalen (SPC) og som er generelle for hormonell substitusjonsbehandling.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Både de hvite og de røde tablettene inneholder:

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Hydroksypropylcellulose
Talkum
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hvit filmdrasjert tablett:
Hypromellose, triacetin og talkum

Rød filmdrasjert tablett:
Hypromellose, rød jern oksid (E172), titandioksid (E171) propylenglykol og talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Kalenderpakningen på 28 tabletter består av følgende 3 deler:

- Bunn av ikke transparent polypropylen
- Ringformet lokk av transparent polystyren
- Midtskive 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)

01-5767

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

2001-12-07/2005-09-27

10 OPPDATERINGSDATO

25.08.2023