Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Novofem filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

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

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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

Efter att den sista vita tabletten tagits fortsätts behandlingen nästa dag med den första röda tabletten från en ny förpackning. En

menstruationsliknande blödning uppkommer vanligtvis i början av en ny behandlingscykel.

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

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t ex endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)

- Kända trombofila sjukdomar (t ex protein C, protein S eller antitrombinbrist (se avsnitt 4.4))
- Aktiv eller tidigare genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t ex angina, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Känd överkänslighet mot de aktiva innehållsämnena eller mot något hjälpämne
- Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av brösten, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas

till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i brösten hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se Bröstcancer nedan).
Kontroller, inklusive lämpliga bildåtergivningsverktyg som t ex mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening för den friska kvinnan samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

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

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

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

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

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

Endometriehyperplasi och carcinom

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

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

Genombrottsblödning och/eller stänkblödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning

eller stänkblödning fortsätter efter de första behandlingsmånaderna, uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Bröstcancer

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

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

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

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

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

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

Venös tromboembolisk sjukdom

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

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

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (BMI >30 kg/m^2), graviditet och postpartum -perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbråck i samband med VTE.

Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder för att förhindra VTE övervägas efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4–6 veckor

innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

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

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

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

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

Kranskärlssjukdom

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

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

Ischemisk stroke

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

Hypotyreos

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

Andra tillstånd

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

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

Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtom på hereditärt och förvärvat angioödem.

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

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

Förhöjda ALAT-värden

Under kliniska prövningar med patienter som behandlats för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med kombinationsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, förekom förhöjda ALAT-värden mer än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN) signfikant mer frekvent hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, såsom kombinerade hormonella preventivmedel (CHCs). Dessutom har förhöjda ALAT-värden även observerats hos patienter som behandlats med glekaprevir/pibrentasvir, hos kvinnor som använde läkemedel med etinylestradiol, såsom CHCs. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogen än etinylestradiol, som till exempel estradiol, hade en ALAT förhöjningshastighet liknande de som inte använde östrogen. På grund av det begränsade antalet kvinnor som använde dessa andra östrogen, ska försiktighet beaktas vid co-administrering med kombinationsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir samt regimen glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt 4.5.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska prövningar med HCV kombinationsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, förekom förhöjda ALAT-värden mer än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN) signifikant mer frekvent hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogen än etinylestradiol, som till exempel estradiol, hade en ALAT förhöjningshastighet liknande de som inte använde östrogen. På grund av det begränsade antalet kvinnor som använde dessa andra östrogen, ska försiktighet beaktas vid co-administrering med kombinationsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir samt regimen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Novofem är inte indicerat under graviditet.

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

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

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

Amning

Novofem är inte indicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Kliniska prövningar

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

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

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

Organsystem	**Mycket vanliga >1/10**	**Vanliga >1/100; <1/10**	**Mindre vanliga >1/1000; <1/100**	**Sällsynta >1/10 000; <1/1000**
Infektioner och infestationer		Vaginal candidiasis		
Immunsystemet				Allergisk reaktion
				Nervositet

Psykiska störningar				
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Sömnlöshet Depression	Migrän Libidostörningar (ej specificerade)	Vertigo
Blodkärl		Förhöjt blodtryck Försämrad hypertension	Perifer embolli och trombos	
Magtarmkanalen		Dyspepsi Buksmärtor Flatulens Illamående	Kräkning	Diarré Uppkördhet
Lever och gallvägar			Gallblåsesjukdom Gallsten	
Hud och subkutanvävnad		Hudutslag Klåda	Alopeci	Acne
Muskuloskeletalasystemetochbindväven			Muskelkramper	
Reproduktionsorganochbröstkörtel	Bröstömhet	Vaginalblödning Försämring av uterina fibroider		Uterin fibroid
		Ödem		

Allmänna symtomoch/ ellersymtom vidadministr erings-stället				
Undersöknin gar		Viktökning		

Spontanrapporterade biverkningar

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

– Neoplasier; benigna och maligna (samt cystor och polyper): Endometriecancer
– Immunsystemet: Allmänna överkänslighetsreaktioner (t ex anafylaktisk reaktion/chock)
– Psykiska störningar: Ångest
– Centrala och perifera nervsystemet: Stroke
– Ögon: Synstörningar
– Hjärtat: Hjärtinfarkt
– Blodkärl: Försämrad hypertoni
– Lever och gallvägar: Förvärrad eller återkommande gallstenssjukdom
– Hud och subkutan vävnad: Seborré, angioneurotiskt ödem, hirsutism
– Reproduktionsorgan och bröstkörtel: Endometriehyperplasi, vulvovaginal klåda

– Undersökningar: Viktminskning

Andra biverkningar har rapporterats i samband med östrogen/gestagen behandling:
– Hud och subkutan vävnad: Kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, hemorragiskt hudutslag och vaskulär purpura
– Sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4)
– Torra ögon
– Ändringar i tårfilmens sammansättning

Risken för bröstcancer

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

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

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

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

Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m^2)

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

* Taget från baslinje för incidensen (incidence rate) i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m^2).
Observera att bakgrundsincidensen varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer kan variera på motsvarande sätt.

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m^2)

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

Kombinerat östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Taget från baslinje för incidensen (incidence rate) i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m^2).
Observera att bakgrundsincidensen varierar mellan olika EU-länder, vilket innebär att antalet extra fall av bröstcancer kan variera på motsvarande sätt.

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

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

* WHI-studien på kvinnor utan livmoder, vilken inte visade en ökad risk för bröstcancer.
** När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren. Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade.
CI = konfidensintervall

Risk för endometriecancer

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

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

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

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

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

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

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

Risk för venös tromboembolism

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

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

Ålder (år)	**Incidensen per 1 000 kvinnor ipla cebogruppen under en 5-årsperiod**	**Relativ risk (95% CI)**	**Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95% CI)**
Enbart östrogen (oralt)*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Studie på kvinnor utan livmoder
CI = konfidensintervall

Risk för kranskärlssjukdom

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

Risk för ischemisk stroke

Behandling med enbart östrogen och kombinerad östrogen-gestagen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte ökad under användning av HRT.
Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.4).

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

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

* Ingen differentiering mellan ischemisk och hemorragisk stroke.
CI = konfidensintervall

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Östrogener förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.

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

Lindring av postmenopausala symtom uppnås under behandlingens första veckor.

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Farmakokinetiken för estradiol påverkas inte av noretisteronacetat.

Farmakokinetiken hos äldre har ej studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Både vita och röda tabletter innehåller:

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Hydroxipropylcellulosa
Talk
Magnesiumstearat

Filmdragering

Vit filmdragerad tablett:
Hypromellos, glyceroltriacetat och talk.

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Kalenderförpackningen med 28 tabletter består av följande 3 delar:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd

Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17439

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2001-12-14
Förnyat godkännande: 2005-09-27

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-08-24