

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Novofem kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi punainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää:

Estradiolia 1 mg (estradiolihemihydraattina).

Yksi valkoinen kalvopäällysteinen tabletti sisältää:

Estradiolia 1 mg (estradiolihemihydraattina) ja noretisteroniasetaattia 1 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti:

Jokainen punainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 37,3 mg laktoosimonohydraattia

Jokainen valkoinen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 36,8 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletit, kalvopäällysteiset.

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

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

Käytöstä yli 65-vuotiaille naisille on vain vähän kokemuksia.

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

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

Vaihdevuosisoireiden hoidossa tulee sekä aloitettaessa että hoidon jatkuessa käyttää pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Jos hoitovaste on 3 kuukauden hoidon jälkeen riittämätön, eli oireet eivät ole lieventyneet, saattaa olla aiheellista vaihtaa vahvempaan yhdistelmävalmisteeseen.

Jos potilas on unohtanut ottaa tabletin, se tulee ottaa niin pian kuin mahdollista seuraavien 12 tunnin aikana. Jos aikaa on kulunut yli 12 tuntia, ottamatta jäänyt tabletti tulee hävittää. Annoksen unohtaminen saattaa lisätä läpäisy- ja tiputteluvuodon todennäköisyyttä.

4.3 Vasta-aiheet

- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu rintasyöpä
- Todettu, epäilty tai aikaisemmin sairastettu estrogeeni-riippuvainen pahanlaatuinen kasvain (esim. endometriumsyöpä)
- Selvittämätön genitaaliverenvuoto
- Hoitamaton endometriumien liikakasvu
- Nykyinen tai aiemmin sairastettu laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Todettu tromboottinen häiriö (esim. C-proteiinin, S-proteiinin tai antitrombiinin puutos (ks. kohta 4.4))
- Aktiivinen tai aiemmin esiintynyt valtimon tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- Akuutti tai aikaisemmin sairastettu maksasairaus, mikäli maksan toimintakoetulokset eivät ole normalisoituneet
- Todettu yliherkkyys valmisteen vaikuttaville aineille tai jollekin sen apuaineelle
- Porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Näyttöä hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä ennenaikaisen menopaussin hoidossa on vähän. Koska absoluuttinen riskitaso nuoremmilla naisilla on kuitenkin pieni, hyöty-riski-tasapaino näillä naisilla saattaa olla edullisempi kuin vanhemmilla naisilla.

Lääketieteellinen tutkimus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista on selvítettävä potilaan täydellinen henkilökohtainen ja sukua koskeva sairaushistoria. Fyysinen (mukaan lukien gynekologinen sisätutkimus ja rinnat) tutkimus tulee tehdä ottaen huomioon sairaushistoria sekä vasta-aiheet ja varoitukset. Hoidon

aikana suositellaan tehtäväksi määräjain tarkastuksia, joiden tiheys ja laajuus määräytyvät kunkin naisen yksilöllisen tarpeen mukaan. Naisille tulee neuvoa, minkälaisista muutoksista rinnoissa tulee kertoa hoitavalle lääkärille tai hoitajalle (ks. 'Rintasyöpä' alla). Rintojen tutkimukset, joihin kuuluvat tarkoituksenmukaiset kuvantamismenetelmät, esim. mammografia, tulee suorittaa voimassaolevan hoitokäytännön mukaisesti ja yksilön kliiniset tarpeet huomioiden.

Tilat, joita tulee tarkkailla

Jos potilaalla on tai on ollut alla mainittuja tautitiloja, ja/tai ne ovat vaikeutuneet raskauden tai aiemman hormonikorvaushoidon aikana, on potilaan tilaa seurattava tarkasti. On otettava huomioon, että nämä tilat saattavat uusiutua tai vaikeutua Novofem-hoidon aikana. Tällaisia tautitiloja ovat erityisesti:

- Leiomyooma (kohdun hyvänlaatuinen kasvain) tai endometrioosi
- Tromboemolisen sairauden riskitekijät (ks. alla)
- Riskitekijät estrogeeniriippuvaisille kasvaimille, esim. ensimmäisen asteen periytyvyys rintasyövässä
- Korkea verenpaine
- Maksasairaudet (esim. maksa-adenooma)
- Diabetes mellitus, johon liittyy tai ei liity verisuonimuutoksia
- Sappikivitauti
- Migreeni tai (kova) päänsärky
- SLE (systeeminen lupus erythematosus)
- Aiemmin sairastettu endometriumin liikakasvu (katso alla)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi.

Syyt hoidon välittömään keskeyttämiseen

Hoito tulee lopettaa, mikäli ilmenee vasta-aiheita sekä seuraavissa tilanteissa:

- Keltaisuus tai maksan toimintahäiriö
- Verenpaineen merkittävä nousu
- Uusi migreenityyppisen päänsärlyn puhkeaminen
- Raskaus.

Endometriumin liikakasvu ja syöpä

Endometriumin liikakasvun ja endometriumsyövän riski kasvaa naisilla, joilla on kohtu jäljellä, kun he käyttävät pelkkää estrogeenia pitkäjaksoisesti. Raportoitu endometriumsyövän riskin kasvu pelkkää estrogeenia käyttävillä naisilla vaihtelee kaksinkertaisesta kaksitoistakertaiseksi verrattuna naisiin, jotka eivät käytä estrogeenia. Riskin kasvu riippuu hoidon kestosta ja estrogeenin annoksesta (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski voi pysyä kohonneena ainakin 10 vuotta.

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

Läpäisy- ja tiputteluvuotoa saattaa esiintyä hoidon ensimmäisinä kuukausina. Jos läpäisy- ja tiputteluvuoto jatkuu hoidon ensimmäisten kuukausien jälkeen, ilmaantuu hoidon aikana tai jatkuu vielä hoidon lopettamisen jälkeen, sen syy tulee tutkia. Tutkimukseen saattaa sisältyä myös endometriumin biopsia pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö antaa viitteitä rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita ja mahdollisesti myös pelkkää estrogeenia käyttävillä. Riski riippuu hormonikorvaushoidon kestosta.

Satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa Women's Health Initiative (WHI) -tutkimuksessa ja epidemiologisissa tutkimuksissa on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin selkeää suurenemista 3 vuoden jälkeen naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8).

Riski suurenee muutaman vuoden käytön jälkeen, mutta palautuu lähtötasolleen muutamassa (enintään 5) vuodessa hoidon lopettamisen jälkeen.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito, lisää rintarauhaskudoksen tiivyyttä, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän radiologista havaittavuutta mammografiakuvista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on paljon harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Laskimotromboembolia

Hormonikorvaushoitoon on yhdistetty 1,3-3-kertainen laskimotromboemبولian (so. syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia) riski. Embolian saaminen on todennäköisempää ensimmäisenä hoitovuotena kuin myöhäisemmässä vaiheessa (ks. kohta 4.8).

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

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

Kuten kaikkien leikkauksesta toipuvien potilaiden kohdalla, ennalta ehkäiseviä toimenpiteitä leikkauksen jälkeisen laskimotromboemبولian estämiseksi tulee harkita. Jos elektiivistä leikkausta tiedetään seuraavan pitkittynyt immobilisaatio, suositellaan hormonikorvaushoidon keskeyttämistä väliaikaisesti 4–6 viikkoa ennen leikkausta. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen kuin potilas on täysin liikkeellä.

Naisille, joilla ei itsellään ole ollut laskimotromboemبولioita, mutta joiden ensimmäisen asteen sukulaisella on ollut nuorena laskimotromboemبولia, voidaan tarjota seulontaa sen jälkeen, kun heille on tarkkaan kerrottu sen rajoituksista (vain osa tromboottisista häiriöistä voidaan tunnistaa seulonnalla).

Hormonikorvaushoito on vasta-aiheinen, jos potilaalla on laskimon tromboemبولinen häiriö, joka esiintyy suvussa, tai jos häiriö on 'vakava' (esim. antitrombiinin, S-proteiinin tai C-proteiinin puutos tai puutosten yhdistelmä).

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

Jos laskimon tromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, läikehoito tulee keskeyttää. Potilaita tulee neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos he tuntevat mahdollisia tromboembolian oireita (esim. kivuliasta turvotusta jalassa, äkillistä rintakipua, hengenahdistusta).

Sepelvaltimotauti

Tutkittaessa estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmistetta tai pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitovalmistetta satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa, ei ole saatu todisteita suojasta sydäninfarktia vastaan naisilla, jotka käyttävät näitä valmisteita ja joilla on tai ei ole sepelvaltimotautia.

Suhteellinen riski sairastua sepelvaltimotautiin käytettäessä estrogeeni-progestiiniyhdistelmä-valmistetta on hieman suurentunut. Koska sepelvaltimotautiriski on voimakkaasti riippuvainen iästä, estrogeeni-progestiiniyhdistelmän käytöstä johtuvien sepelvaltimotaudin lisätapausten määrä on hyvin vähäinen terveillä naisilla, jotka ovat lähellä menopaussia, mutta määrä kasvaa varttuneemmalla iällä.

Iskeeminen aivohalvaus

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteseen ja pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen riskin suurentuminen. Tämä suhteellinen riski ei muutu iän myötä tai menopaussista kuluneen ajan myötä. Koska aivohalvauksen riski on kuitenkin voimakkaasti iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski naisilla, jotka käyttävät hormonikorvaushoitovalmisteita, lisääntyy iän myötä (ks. kohta 4.8).

Kilpirauhasen vajaatoiminta

Kilpirauhashormonikorvaushoitoa tarvitsevien potilaiden tulee tarkastuttaa kilpirauhasensa toiminta säännöllisesti hormonikorvaushoidon aikana varmistuakseen siitä, että kilpirauhashormonitasot pysyvät hyväksyttävissä rajoissa.

Angioedeema

Estrogeenit voivat aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita, erityisesti naisilla, joilla angioedeema on perinnöllinen.

Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretenttiota, ja siksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta, tulee tarkkailla huolellisesti.

Hypertriglyseridemiaa sairastavia naisia tulee seurata tarkasti estrogeenihoidon tai hormonikorvaushoidon aikana, koska heillä on harvoin raportoitu estrogeenihoidon yhteydessä voimakkaasti kohonnutta plasman triglyseridipitoisuutta, mikä on johtanut haimatulehdukseen.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa kilpirauhashormonin kokonaismäärän suurenemiseen mitattaessa proteiiniin sitoutunut jodi (PBI), T4:n (pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittäminen) tai T3:n (radioimmunologinen määrittäminen) pitoisuuksilla. T3-resiinin takaisinotto vähentyy, johtuen TBG:n määrän lisääntymisestä. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, so. kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuudet seerumissa voivat nousta johtaen vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien kokonaismäärän suurenemiseen. Vapaiden tai

biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/reniinisubstraatti, alfa-1-antitrypsiini ja seruloplasmiini) pitoisuudet saattavat nousta.

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

Novofem-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule ottaa tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Estrogeenien ja progestiinin metabolia saattaa kiihtyä, jos samanaikaisesti käytetään sellaisia aineita, joiden tiedetään kiihdyttävän lääkeaineita metaboloivien entsyymien toimintaa, erityisesti sytokromi P450-entsyymejä. Tällaisia ovat mm. antikonvulsantit (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi).

Ritonaviiri, telapreviiri ja nelfinaviiri, vaikkakin tunnettuja vahvoina inhibiittoreina, sitä vastoin osoittavat metaboliaa kiihdyttäviä ominaisuuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa. Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet saattavat kiihdyttää estrogeenien ja progestiinin metaboliaa.

Kliinisesti estrogeenien ja progestiinin kiihtynyt metabolia saattaa johtaa tehon heikkenemiseen ja kohdun vuotoprofiilin muuttumiseen.

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Novofem-tabletteja ei tule käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Novofem-hoidon aikana, hoito tulee lopettaa välittömästi.

Kliinisesti, tiedot rajoitetusta määrästä raskaustapauksia osoittavat noretisteronin aiheuttavan haittavaikutuksia sikiölle. Naispuolisten sikiöiden maskuliinisoitumista havaittiin käytettäessä annoksia, jotka ovat suurempia kuin mitä normaalisti käytetään suun kautta otettavien ehkäisy- ja hormonikorvaushoitovalmisteiden koostumuksissa.

Tulokset useimmista tähänastisista epidemiologisista tutkimuksista, joissa sikiö on tahattomasti altistettu estrogeeni-progestiinkombinaatiolle, eivät osoita teratogeenisiä tai fetotoksisia vaikutuksia.

Imetys

Novofem-tabletteja ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

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

Estrogeeni-progestiinihoidon aikana saattaa esiintyä alla mainittuja haittavaikutuksia.

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

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

annostuspaikan häiriöt				
Tutkimukset		Painon nousu		

Kauppaantuonnin jälkeiset kokemukset

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

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

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu estrogeeni-progestiinihoidon yhteydessä:

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

Rintasyöpäriski

Rintasyöpäriskin on raportoitu kohoavan kaksinkertaiseksi naisilla, jotka ovat käyttäneet yhdistelmä-hormonikorvaushoitoa kauemmin kuin 5 vuotta.

Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten sairastumisriski on oleellisesti pienempi kuin yhdistelmä-hormonikorvaushoitoa käyttävien.

Sairastumisriski riippuu hoidon kestosta (ks. kohta 4.4).

Tulokset laajimmasta satunnaistetusta, lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta (WHI-tutkimus) ja laajimmasta epidemiologisesta tutkimuksesta (Million Women Study, MWS-tutkimus) on esitetty alla:

Million Women Study – Arvioitu rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 naista, jotka eivät koskaan ole käyttäneet hormoni-korvaushoitoa / 5 vuotta*	Riskisuhde**	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito			

50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
-------	------	-----	---------

* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä teollisuusmaissa.

** Kokonaisriskisuhde. Riskisuhde ei ole vakio vaan kasvaa käytön keston myötä.

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

USA WHI-tutkimukset – Rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 lumelääkeryhmän naista / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
Pelkkä estrogeeni (CEE, hevosesta peräisin oleva konjugoitu estrogeeni)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Estrogeeni-progestiini (CEE + MPA, medroksiprogesteroniasetaatti)**			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	4 (0-9)

* WHI-tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu; tutkimus ei osoittanut rintasyöpäriskin suurenemista.

** Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, ensimmäisten 5 hoitovuoden aikana ei todettu riskin suurenemista. 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin hoitoa saamattomilla.

Endometriumsyövän riski

Endometriumsyövän riski on noin 5/1 000 naista, joilla on kohtu jäljellä ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa.

Naisille, joilla on kohtu jäljellä, ei suositella pelkän estrogeenikorvaushoidon käyttöä, koska se lisää endometriumsyövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Estrogeenikorvaushoidon kestoista ja estrogeeniannoksesta riippuen, endometriumsyövän lisääntymisen riski epidemiologisissa tutkimuksissa vaihteli välillä 5–55 ylimääräistä diagnosoitua tapausta 1 000:ta 50–65-vuotiasta naista kohti.

Progestiinin lisääminen estrogeenikorvaushoitoon vähintään 12 vuorokaudeksi jaksoa kohti voi estää riskin lisääntymisen. Million Women Study -tutkimuksessa 5 vuoden (jaksottainen tai jatkuva) yhdistelmähormonikorvaushoito ei lisännyt endometriumien syövän riskiä (RR 1,0 (0,8–1,2)).

Munasarjasyövän riski

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4). 52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

Laskimotromboemolian riski

Hormonikorvaushoitoon liittyy 1,3–3-kertainen kohonnut suhteellinen riski saada laskimotromboembolia (VTE), ts. syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia. Sellaisen ilmaantuminen on todennäköisempää

ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

WHI-tutkimukset – VTE:n lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 naista lumelääke-ryhmässä / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
Suun kautta otettu estrogeeni*			
50-59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Suun kautta otettu estrogeeni-progestiini			
50-59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Tutkimus naisilla, joilta oli kohtu poistettu.

Sepelvaltimotaudin riski

Sepelvaltimotaudin riski on hieman kohonnut estrogeeni-progestiiniyhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävillä yli 60-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

Estrogeenihoitoon ja estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei kohoa hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole iästä tai hoidon kestosta riippuvainen, mutta lähtötason riski on voimakkaasti iästä riippuvainen. Aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla nousee iän myötä (ks. kohta 4.4).

WHI-tutkimukset yhdistettynä – iskeemisen aivohalvauksen* lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Esiintymistiheys / 1 000 naista lumelääke-ryhmässä / 5 vuotta	Riskisuhde ja 95 % CI	Lisätapauksia / 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen välillä ei tehty eroa.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www.fimea.fi tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Suun kautta otettavien estrogeenien yliannostusoireita ovat rintojen arkuus, pahoinvointi, oksentelu ja/tai metrorragia. Progestiinin yliannostuksesta voi tulla masentumista, väsymystä, aknea ja hirsutismia. Hoidon tulee olla oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, sekventiaalivalmisteet, ATC-koodi: G03FB05.

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

Estrogeenit estävät menopaussin tai munasarjojen poiston jälkeistä luukatoa.

Noretisteroniasetaatti: Synteettinen progestiini. Koska estrogeenit edistävät endometriumin kasvua, pelkästään estrogeenia annosteltaessa endometriumin liikakasvun ja syövän riski kasvaa. Progestiinin lisääminen hoitoon vähentää estrogeenista johtuvaa endometriumin liikakasvun riskiä naisilla, joilla on kohtu jäljellä.

Vaihdevuosisoireet lievenevät ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettuna mikrokiteisessä muodossa oleva 17β -estradioli imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta. Se käy läpi laajan ensikierron metabolian maksassa ja muissa suolistoon liittyvissä elimissä. Noin 27 pg/ml:n huippupitoisuus (vaihtelualue 13–40 pg/ml) plasmassa saavutetaan 6 tunnin kuluessa 1 mg:n estradioliannoksen ottamisesta. $AUC_{(0-tz)}$ on 629 h x pg/ml. 17β -estradiolin puoliintumisaika on noin 25 tuntia. Se kiertää verenkierrossa sitoutuneena SHBG:hen (37 %) ja albumiiniin (61 %) ja vain noin 1-2 % on sitoutumattomana. 17β -estradioli metaboloituu pääosin maksassa ja suolessa, mutta myös

kohde-elimissä ja johtaa vähemmän aktiivisten tai inaktiivisten metaboliittien muodostumiseen, mukaan lukien estroni, katekoliestrogeenit ja useat estrogeenisulfaattit ja -glukuronidit. Estrogeenit erittyvät sappinesteeseen, hydrolysoituvat ja imeytyvät uudelleen (enterohepaattinen kierto), ja pääosin eliminoituvat virtsaan biologisesti inaktiivisessa muodossa.

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

Noretisteroniasetaatti ei vaikuta estradiolin farmakokinetiikkaan.

Farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu iäkkäillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Molemmat, valkoiset ja punaiset, tabletit sisältävät:

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Hydroksipropyyliselluloosa
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Valkoinen kalvopäällysteinen tabletti:
Hypromelloosi, triasetiini ja talkki.

Punainen kalvopäällysteinen tabletti:
Hypromelloosi, punainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), propyleeniglykoli ja talkki.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 x 28 tai 3 x 28 tabletin päiväyripakkaus.

28 tabletin päiväyrirasia sisältää seuraavat kolme osaa:

- Pakkauksen runko on värillistä läpinäkymätöntä polypropyleeniä.
- Renkaan muotoinen kansi on läpinäkyvää polystyreeniä.
- Keskellä oleva pyörivä levy on värillistä läpinäkymätöntä polystyreeniä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

16601

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.11.2001/21.6.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.01.2016