

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Novofem, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks punane õhukese polümeerikattega tablett sisaldab:
1 mg östradioli (östradiolhemihüdraadina).

Üks valge õhukese polümeerikattega tablett sisaldab:
1 mg östradioli (östradiolhemihüdraadina) ja 1 mg noretisteroonatsetaati.

INN. *Estradiolum, norethisteronum*

Teadaolevat toimet omav aine: laktoosmonohüdraat.

Üks punane õhukese polümeerikattega tablett sisaldab laktoosmonohüdraati 37,3 mg.

Üks valge õhukese polümeerikattega tablett sisaldab laktoosmonohüdraati 36,8 mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid.

Punased õhukese polümeerikattega kaksikkumerad tabletid, millel on markeering NOVO 282.
Diameeter 6 mm.

Valged õhukese polümeerikattega kaksikkumerad tabletid, millel on markeering NOVO 283.
Diameeter 6 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Östrogeenide puudusest tingitud sümptomite hormoonasendusravi (HAR) postmenopausis naistel, kellel on viimasest menstruatsioonist möödunud vähemalt 6 kuud.

Postmenopausaalse osteoporoosi profülaktika naistel, kellel on kõrge risk luumurdude tekkeks, kuid kes ei talu või kellele on vastunäidustatud ravi teiste ravimitega, mille näidustuseks on kinnitatud osteoporoosi profülaktika (vt ka lõik 4.4.)

Üle 65-aastaste naiste ravimise kogemus on piiratud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Novofem on pidevalt kasutatav tsüklilise hormoonasendusravi suukaudne preparaat. Östrogeeni manustatakse pidevalt. Progestageeni lisatakse 12 päevaks iga 28-päevase tsükli jooksul.

Iga päev võetakse üks tablett kindlas järjekorras: östrogeenravi (punane tablett) 16 päeva jooksul, seejärel östrogeen-/progestageenravi (valge tablett) 12 päeva jooksul.

Pärast viimase valge tableti manustamist jätkatakse ravi järgmisel päeval uuest pakendist esimese punase tableti manustamisega. Uue ravitsükli alguses tekib tavaliselt menstruaatsioonitaoline vereeritus.

Naistel, kes ei kasuta hormoonasendusravi või kes on enne Novofem'i kasutuselevõtmist saanud pidevat hormoonasendusravi, võib Novofem-ravi alustada suvalisel päeval. Naistel, kes on enne Novofem'i kasutusele võtmist saanud mõnda teist tsüklilist kombineeritud hormoonasendusravi, tuleb ravi alustada eelmise ravi lõppemisele järgneval päeval.

Menopausijärgsete sümptomite ravi alustamiseks ja jätkamiseks tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul (vt ka lõik 4.4).

Üleminek suuremas annuses hormoone sisaldavale kombineeritud preparaadile võib olla näidustatud juhul, kui pärast 3 kuu möödumist ei ole saavutatud sümptomite taandumist.

Kui patsient unustab ühe tableti võtmata, tuleb see tablett võtta niipea kui võimalik järgneva 12 tunni jooksul. Kui on möödunud rohkem kui 12 tundi, tuleb see tablett minema visata. Annuse manustamata jätmisel suureneb ebaregulaarse vereerituse ja määrimise tõenäosus.

4.3 Vastunäidustused

- Rinnanäärmevähk, selle esinemine anamneesis või selle kahtlus.
- Östrogeensõltuvad pahaloomulised kasvajad, nende esinemine anamneesis või nende kahtlus (nt endomeetriumi vähk).
- Ebaselge põhjusega vereeritus tupest.
- Ravimata endomeetriumi hüperplaasia.
- Varem esinenud või esinev venoosne trombemboolia (süvaveenide tromboos, kopsuarteri trombemboolia).
- Teadaolevad trombofiilsed häired (nt valk C, valk S või antitrombiini puudulikkus, vt lõik 4.4).
- Aktiivne või varem esinenud arteriaalne trombemboolia (nt stenokardia, müokardiinfarkt).
- Äge maksahaigus või põetud maksahaigus, kui maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Porfüüria.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Menopausijärgsete sümptomite puhul tuleb hormoonasendusravi alustada vaid juhul, kui sümptomitel on ebasoodne mõju elukvaliteedile. Kõigil juhtudel tuleb vähemalt kord aastas hoolikalt kaaluda ravist saadava kasu ja võimalike ohtude vahekorda ning jätkata hormoonasendusravi vaid senikaua, kuni kasu ületab ohud.

Andmed menopausieelsete naiste HAR'ga seotud riskide kohta on piiratud. Kuna absoluutne riski tase noorematel naistel on madal, siis nende ravist saadava kasu ja riski suhe võib siiski olla parem kui vanematel naistel.

Arstlik läbivaatus ja jälgimine

Enne hormoonasendusravi alustamist või muutmist tuleb võtta nii patsiendi kui ka tema perekonna põhjalik anamnees. Arstlik läbivaatus (k.a vaagnaeraldid ja rinnad) peab lähtuma anamneesist ja vastunäidustustest ning hoiatustest ravimi kasutamisel. Ravi käigus tuleb patsienti regulaarselt kontrollida sõltuvalt individuaalsest vajadusest. Naisi tuleb nõustada, millistest muutustest oma rindades nad peaksid arstile või õele teatama (vt allpool lõiku „Rinnanäärmevähk“). Asjakohased uuringud ja protseduurid, nt mammograafia, tuleb läbi viia tavakohaseid sõeluuringu nõudeid järgides ja vastavalt patsiendi kliinilistele vajadustele.

Jälgimist vajavad seisundid

Patsient vajab hoolikat jälgimist, kui tal esineb, on kunagi esinenud ja/või on raseduse või varasema hormoonravi ajal ägenenud mõni järgnevalt nimetatud haigustest. Tuleb arvestada, et eelkõige need haigused võivad Novofem-ravi ajal korduda või ägeneda:

- leiomüoom (emaka silelihaskasvaja) või endometriioos;
- trombemboolsete haiguste riskifaktorite olemasolu (vt allpool);
- östrogeensõltuvate kasvajate riskifaktorid, näiteks rinnanäärmevähi esinemine lähisugulastel;
- hüpertensioon;
- maksahaigused (nt maksaadenoom);
- diabeet vaskulaarsete tüsistustega või ilma;
- sapikivitõbi;
- migreen või (tugev) peavalu;
- süsteemne erütematoosne luupus;
- endomeetriumi hüperplaasia anamneesis (vt allpool);
- epilepsia;
- astma;
- otoskleroos.

Ravi kohest lõpetamist nõudvad seisundid

Ravi tuleb viivitamatult lõpetada vastunäidustuse ilmnemisel ja järgmiste seisundite puhul:

- ikterus või maksafunktsiooni häired;
- märkimisväärne vererõhu tõus;
- migreenitaolise peavalu esmakordne teke;
- rasedus.

Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom

Intaktse emakaga naistel on endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi risk suurenenud juhul, kui pika aja jooksul manustatakse üksnes östrogeene. Endomeetriumivähi tekkeriski suurenemine ainult östrogeeni kasutajate seas on vahemikus 2...12 korda suurem võrreldes mittekasutajatega, see sõltub ravi kestusest ja östrogeeni annusest (vt lõik 4.8). Ravi lõpetamise järgselt võib see risk püsida vähemalt 10 aastat.

Emakaga naiste puhul vähendab ainult östrogeeni sisaldava HAR'iga seotud ülemäärast riski progestageeni tsükliline lisamine raviskeemi vähemalt 12 päeval ühe kuu/28 päevase tsükli jooksul või pideva kombineeritud östrogeen-progestageenravi kasutamine.

Esimestel ravikuudel võib esineda ebaregulaarset ja määrivat vereeritust. Kui vereeritus või määrimine jätkub pärast esimesi kuid kestnud ravi, tekib pärast mõnda aega kestnud ravi või jätkub pärast ravi katkestamist, tuleb kindlaks teha selle põhjus. Pahaloomulise protsessi välistamiseks võib vajalikuks osutuda endomeetriumi biopsia.

Rinnanäärmevähk

Üldise tõendusmaterjali alusel võib arvata, et naistel, kes on saanud kombineeritud östrogeen-progestageen ravi ja võimalik ka, et ainult östrogeeni sisaldavat HAR'i, on rinnanäärmevähi suurenenud risk sõltuvuses HAR'i kasutamise kestusest.

Randomiseeritud, platseeboga kontrollitud *Women's Health Initiative* uuring (WHI) ja epidemioloogilised uuringud, on kinnitanud rinnanäärmevähi riski suurenemist naistel, kes saavad hormoonasendusraviks ligikaudu 3 aasta jooksul östrogeeni-progestageeni kombinatsioone (vt lõik 4.8).

Lisarisk ilmneb pärast mõnd aastat kestnud ravi, kuid väheneb mõne (kõige rohkem 5) aasta jooksul pärast HAR'i lõpetamist.

Hormoonasendusravi (eriti östrogeeni-progestageeni kombinatsioonid) suurendab mammogrammil kudede tihedust, mis võib takistada rinnanäärmevähi radioloogilist avastamist.

Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb palju harvem kui rinnanäärmevähki.

Ulatuslikust metaanalüüsidest saadud epidemioloogilised andmed näitavad veidi suuremat riski naistel, kes kasutavad ainult östrogeeni või östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat hormoonasendusravimit; see risk suureneb pärast 5-aastast kasutamist ning väheneb aja jooksul pärast ravi lõpetamist.

Mõned teised uuringud, sh WHI-uuring, viitavad sellele, et kombineeritud HAR'i kasutamine võib olla seotud sarnase või veidi väiksema riskiga (vt lõik 4.8).

Venoosne trombemboolia

Hormoonasendusravi on seotud venoosse trombemboolia (VTE), sh süvaveenide tromboosi või kopsuarteri trombemboolia riski 1,3...3 kordse suurenemisega. VTE tekib suurema tõenäosusega esimesel raviaastal kui hiljem (vt lõik 4.8).

VTE risk on suurenenud teadaolevate trombofiilsete seisunditega patsientidel ja HAR võib seda riski suurendada. Seetõttu on HAR sellistel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

VTE üldteada riskifaktorid on östrogeenide kasutamine, kõrgem iga, suur operatsioon, pikaajaline liikumatus, rasvumine (kehmassiindeks $> 30 \text{ kg/m}^2$), rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus ja vähk. Varikoosete veenide võimaliku rolli kohta VTE tekkes ühene seisukoht puudub.

Nagu kõikidel postoperatiivsetel patsientidel, tuleb rakendada profülaktilisi meetmeid, et vältida operatsioonijärgset VTE-d. Kui plaanilise operatsiooni järel on ette näha pikaajalist liikumatust, tuleks hormoonasendusravi 4...6 nädalat enne operatsiooni ajutiselt katkestada. Ravi ei tohi alustada enne, kui liikuvus on täielikult taastunud.

Naistele, kellel anamneesis ei ole VTE-d esinenud, kuid kelle esimese astme sugulasel on esinenud noores eas venoosne trombemboolia, võib pakkuda sõeluuringut pärast hoolikat nõustamist seoses selle piirangutega (ainult osa trombofiilsetest defektidest avastatakse uuringu käigus).

Kui trombofiilne defekt avastatakse perekondlikust venoosest tromboembooliast eraldi või defekt on raskekujuline (nt antitrombiini, valk S või valk C puudulikkus või kombineeritud defektid), on HAR vastunäidustatud.

Pidevat antikoagulantravi saavatel naistel tuleb hoolikalt kaaluda HAR'i kasu-riski suhet.

Kui VTE tekib ravi käigus, tuleb ravimi kasutamine lõpetada. Patsiendid peavad olema teadlikud trombemboolia võimalikest sümptomitest (jala valulik turse, äkki tekkiv valu rinnus, hingeldus) ja nende ilmnmisel kohe arsti poole pöörduma.

Südame isheemiatõbi

Randomiseeritud kontrollitud uuringud ei ole kinnitanud östrogeen-progestageeni või ainult östrogeeni sisaldava HAR'i kasutamise kaitsvat mõju müokardiinfarkti suhtes naistel, kellel esineb või ei esine südame isheemiatõbe.

Östrogeen-progestageen kombinatsiooni HAR'i kasutamisel on südame isheemiatõve suhteline risk veidi suurenenud. Kuna südame isheemiatõve absoluutse riski lähteväärtus sõltub selgelt east, on südame isheemiatõve juhtude arv tervetel menopausile lähenevatel naistel östrogeen-progestageen kombinatsiooni kasutamisel väga väike, kuid tõuseb vanuse suurenedes.

Isheemiline ajuinsult

Östrogeen-progestageeni kombinatsioon ja ainult östrogeeni sisaldav ravi on seotud isheemilise insuldi riski 1,5-kordse suurenemisega. Suhteline risk ei muutu sõltuvalt east ega menopausi kestusest. Kuna aga insuldi tekkerisk sõltub east, siis HAR'i kasutavate naiste üldine risk insuldi tekkeks vanuse tõustes suureneb (vt lõik 4.8).

Hüpotüreoidism

Patsientidel, kes vajavad türoidhormooni asendusravi tuleb HAR'i kasutamisel regulaarselt kontrollida türoidhormooni funktsiooni, et nende türoidhormooni tasemed püsiks lubatud piirides.

Angioödeem

Östrogeenid võivad esile kutsuda või halvendada angioödeemi sümptomeid, eriti päritud angioödeemiga naistel.

Muud seisundid

Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust, mistõttu tuleb hoolikalt jälgida südame- või neerufunktsiooni häiretega patsiente.

Varasema hüpertriglütserideemiaga naisi tuleb östrogeeni sisaldava või kombineeritud hormoonasendusravi ajal pidevalt jälgida, kuna harvadel juhtudel on kirjeldatud sellises seisundis patsientidele östrogeenide manustamisel olulist plasma triglütseriidide tõusu, mis põhjustas pankreatiidi teket.

Östrogeenid suurendavad türoksiini siduva globuliini (TBG) hulka, mis viib kilpnäärmehormoonide (mõõdetud valgule seotud joodina, PBI), T4 (mõõdetud kolonnkromatograafial või radioimmunaanalüüsil) või T3 (mõõdetud radioimmunaanalüüsil) sisalduse suurenemiseni vereringes. T3 resini haare on vähenenud, mis viitab TBG tõusule. Vaba T4 ja T3 kontsentratsioonid ei muutu. Seerumis võib suurened ka teiste siduvate valkude, näiteks kortikoide siduva globuliini (CBG) ja suguhormoone siduva globuliini (SHBG) sisaldus. See põhjustab vastavalt kortikosteroidide ja suguhormoonide sisalduse suurenemist vereringes. Vabade või bioloogiliselt aktiivsete hormoonide kontsentratsioonid ei muutu. Suurened võib teiste plasmavalkude (angiotensinogeeni/reniini substraat, alfa-1-antitrüpsiin ja tseruloplasmiin) sisaldus.

HAR ei paranda kognitiivset funktsiooni. On mõningaid tõendeid võimaliku dementsuse riski suurenemise kohta naistel, kes alustavad pidevat kombineeritud või ainult östrogeeni sisaldava HAR'i kasutamist pärast 65. eluaastat.

Novofem tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse häiretega, laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi imendumise häiretega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Östrogeenide ja progestageenide metabolismi võivad kiirendada ravimite ainevahetuses osalevate ensüümide (täpsemalt tsütokroom P450 ensüümide) aktiivsust indutseerivad ravimid, nt antikongulsandid (fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin) ja infektsioonivastased ravimid (rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirens).

Ritonaviiri, telapreviiri ja nelfinaviiri (kuigi tuntud kui tugevad inhibiitorid) samaaegsel kasutamisel steroidhormoonidega ilmnevad hoopis indutseerivad omadused. Liht-naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide manustamine võib indutseerida östrogeenide ja progestageenide metabolismi.

Kliiniliselt võib östrogeenide ja progestageenide aktiveerunud metabolism põhjustada toime vähenemist ja menstruaatsioonitsükli muutusi.

Östrogeenid võivad mõjutada mõnede laboratoorsete analüüsides tulemusi, nagu näiteks glükoosi tolerants- või türoidfunktsiooni testid.

Ravimid, mis pärsivad maksa mikrosomaalsete ensüümide aktiivsust, nt ketokonasool, võivad tõsta vereseerumis tsirkuleerivate Novofem'i toimeainete taset.

Tsüklosporiiniga koosmanustamine võib tsüklosporiini maksas toimuva metabolismi aeglustumise tõttu põhjustada tsüklosporiini, kreatiniini ja transaminaasi taseme tõusu veres.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Novofem on raseduse ajal vastunäidustatud.

Kui rasedumine toimub Novofem-ravi ajal, tuleb ravi kohe katkestada.

Piiratud arvu raseduste jälgimisel kogutud kliiniliste andmete põhjal on lootel täheldatud noretisterooni kõrvaltoimete teket. Suukaudseks kontratseptsiooniks ja hormoonasendusraviks kasutatavatest tavalistest annustest suuremate puhul täheldati naissoost loodete maskulinisatsiooni.

Enamiku epidemioloogiliste uuringute tulemused ei ole seni näidanud teratogeenset või fetotoksilist toimet, kui östrogeenide ja progestageenide kombinatsioone manustati teadmatu raseduse ajal.

Imetamine

Novofem ei ole näidustatud rinnaga toitmise perioodil.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Novofem ei oma toimet autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliiniline kogemus

Novofem'iga sarnase hormoonasendusravi preparaadi kasutamisel kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks rindade valulikkus ja peavalu (teatatud $\geq 10\%$ patsientidest).

Järgnevalt loetletud kõrvaltoimed võivad ilmuda ravi ajal östrogeeni ja progestageeniga.

Esinemissagedused põhinevad Novofem'iga sarnase HAR-preparaadiga tehtud kliiniliste uuringute ja Novofem'i turuletulekujärgse uuringu tulemustel.

Organsüsteemi klass	Väga sage $\geq 1/10$	Sage $\geq 1/100; < 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000;$ $< 1/100$	Harv $\geq 1/10\ 000;$ $< 1/1000$
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		Vaginaalkandidiaas		
<i>Immuunsüsteemi häired</i>				Allergiline reaktsioon
<i>Psühhiaatrilised häired</i>				Närvilisus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu	Pearinglus	Migreen	Vertiigo
		Unetus	Libiido muutused (muul viisil täpsustamata)	
		Depressioon		
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Vererõhu tõus Hüpertensiooni süvenemine	Perifeerne emboolia ja tromboos	
<i>Seedetrakti häired</i>		Düspepsia	Oksendamine	Kõhulahtisus
		Kõhuvalu		Meteorism
		Kõhupuhitus		
		Iiveldus		

<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			Sapipõiepõletik	
			Sapikivitõbi	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Lööve	Alopeetsia	Akne
		Sügelus		
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>			Lihaskrambid	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Rindade valulikkus	Tupekaudne verejooks		Müoomisõlmede teke
		Müoomisõlmede suurenemine		
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		Tursed		
<i>Uuringud</i>		Kehakaalu tõus		

Turuletulekujärgne kogemus

Lisaks ülalõetletud ravimi kõrvaltoimetele on järgnevalt toodud spontaanselt teatatud kõrvaltoimed, mille seos Novofem-raviga on üldhinnangu põhjal tõenäoline. Olemasolevate andmete põhjal ei ole võimalik hinnata nende kõrvaltoimete esinemissagedust.

- Hea- ja pahaloomulised kasvaja (sh tsüstid ja polüübid): endomeetriumi vähk.
- Immuunsüsteemi häired: üldised ülitundlikkusreaktsioonid (nt anafülaktiline reaktsioon/šokk).
- Psühhiaatrilised häired: ärevus.
- Närvisüsteemi häired: ajuinsult.
- Silma kahjustused: nägemishäired.
- Südame häired: müokardi infarkt.
- Vaskulaarsed häired: hüpertensiooni süvenemine.
- Maksa ja sapiteede häired: sapikivitõve ägenemine, sapikivide taasteke.
- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: seborröa, angioneurootiline ödeem, hirsutism.
- Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired: endomeetriumi hüperplaasia, vulvovaginaalne pruuritus.
- Uuringud: kehakaalu langus.

Teiste östrogeeni-progestageeni preparaatidega seoses on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: kloasm, multiformne erüteem, nodoosne erüteem, hemorraagiline lööve, vaskulaarne purpur.
- Arvatav dementsus üle 65-aastastel (vt lõik 4.4).
- Kuivsilmsus.
- Muutused pisarakile koostises.

Rinnanäärmevähi risk

Enam kui 5 aastat östrogeen-progestageen kombineeritud ravi saanud naistel on täheldatud rinnanäärmevähi riski kuni 2-kordset suurenemist.

Ainult östrogeenravi kasutajatel on igasugune risk oluliselt madalam, kui östrogeen-progestageen kombinatsiooni kasutajatel.

Riski tase sõltub kasutamise kestusest (vt lõik 4.4).

Suurima randomiseeritud platseebokontrollitud uuringu (*WHI Study*) ja suurima epidemioloogilise uuringu (*MWS*) tulemused on esitatud allpool.

Million Women uuring – eeldatav rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5 aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 HAR'i mittekasutaja kohta 5 aasta jooksul	Riskisuhe **	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% CI)
-------------------------------	---	---------------------	---

Ainult östrogeeni sisaldav HAR			
50...65	9...12	1,2	1...2 (0...3)
Östrogeen-progestageeni kombinatsioon			
50...65	9...12	1,7	6 (5...7)

* Lähteväärtuse esinemissagedus arenenud riikides

** Üldine riskisuhe. Riskisuhe ei ole püsiväärtus, vaid suureneb kasutamise kestusega.

Märkus: Kuna rinnanäärmevähi esinemissagedus erineb EL riikides, muutub rinnanäärmevähi lisajuhtude arv samuti proportsionaalselt.

US WHI uuringud – rinnanäärmevähi lisarisk pärast 5 aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 mittekasutaja kohta 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% CI)
CEE ainult östrogeen			
50...79	21	0,8 (0,7...1,0)	-4 (-6...0)*
CEE+MPA östrogeen-progestageen**			
50...79	17	1,2 (1,0...1,5)	4 (0...9)

* WHI uuringus emakata naised, kellel rinnanäärmevähi risk ei suurenenud.

** Ravi esimese 5 aasta jooksul riski suurenemist ei esinenud, kui analüüsiti naisi, kes varem ei olnud HAR'i kasutanud. Pärast 5 aastat oli risk suurem kui mittekasutajatel.

Endomeetriumi risk

Endomeetriumi risk on ligikaudu 5-l HAR'i mittekasutaval emakaga naisel 1000-st.

Emakaga naistel ei ole soovitatav kasutada ainult östrogeeni sisaldavat HAR'i, kuna see suurendab endomeetriumi riski (vt lõik 4.4).

Sõltuvalt ainult östrogeeni sisaldava ravi kestusest ja östrogeeni annusest, varieerub epidemioloogilistes uuringutes endomeetriumi riski suurenemine vahemikus 5 kuni 55 lisajuhtu iga 1000 naise kohta vanuses 50...65.

Progestageeni lisamine ainult östrogeeni sisaldavale ravile vähemalt 12 päeval tsükli jooksul võib ennetada riski suurenemist. *Million Women Study* uuringus ei esinenud kombineeritud HAR'i (järjestikuline või pidev) kasutamisel 5 aasta jooksul endomeetriumi riski suurenemist (RR 1,0 (0,8...1,2)).

Munasarjavähi risk

Ainult östrogeeni või östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat HAR'i on seostatud munasarjavähi diagnoosimise riski vähese suurenemisega (vt lõik 4.4).

Metaanalüüs, mis hõlmas 52 epidemioloogilist uuringut, näitas munasarjavähi suuremat riski käesoleval ajal hormoonasendusravi saavatel naistel võrreldes naistega, kes ei ole kunagi hormoonasendusravi saanud (RR 1,43; 95% usaldusvahemik 1,31–1,56). 50–54-aastastel naistel, kes on saanud hormoonasendusravi 5 aastat, tähendab see umbes üht munasarjavähi lisajuhtu 2000 kasutaja kohta. 50–54-aastastel naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, diagnoositakse 5-aastase perioodi vältel munasarjavähk umbes kahel naisel 2000st.

Venoosse trombemboolia risk

HAR'i seostatakse venoosse trombemboolia (VTE) 1,3...3-kordse suhtelise riski suurenemisega, sh süvaveenide tromboos või kopsuemboolia. Selliste juhtude esinemissagedus on tõenäolisem HAR'i kasutamise esimesel aastal (vt lõik 4.4). *WHI* uuringu tulemused on esitatud allpool.

WHI uuringud – VTE lisarisk pärast 5 aastast kasutamist

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseebo rühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% CI)
Suukaudne ainult östrogeen*			
50...59	7	1,2 (0,6...2,4)	1 (-3...10)
Suukaudne kombineeritud östrogeen-progestageen			
50...59	4	2,3 (1,2...4,3)	5 (1...13)

* Uuring emakata naistel

Südame isheemiatõve risk

Südame isheemiatõve risk on vähesel määral suurenenud kombineeritud östrogeen-progestageen HAR'i kasutajatel vanuses üle 60 eluaasta (vt lõik 4.4).

Isheemilise insuldi risk

Ainult östrogeeni sisaldava ja östrogeen-progestageenravi kasutamist on seostatud isheemilise insuldi suhtelise riski 1,5-kordse suurenemisega. HAR'i kasutamise ajal hemorraagilise insuldi risk ei ole suurenenud.

Suhteline risk ei sõltu vanusest ega kasutamise ajast, kuid riski lähteväärtus on selgelt vanusest sõltuv. HAR'i kasutataval naistel suureneb üldine insuldi risk vanuse suurenedes (vt lõik 4.4).

WHI kombineeritud uuringud – isheemilise insuldi* lisarisk 5 aastase kasutamise jooksul

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseebo rühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% CI	Lisajuhud 1000 HAR kasutaja kohta 5 aasta jooksul (95% CI)
50...59	8	1,3 (1,1...1,6)	3 (1...5)

* Isheemilist ja hemorraagilist insulti ei eristatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suukaudsete östrogeenide üleannustamise tunnusteks on rindade tundlikkus, iiveldus, oksendamine ja/või metrorraagia. Progestageeni üleannustamine võib põhjustada depressiivset meeleolu, kurnatust, aknet ja hirsutismi. Ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenide ja östrogeenide muutuvad kombinatsioonid. ATC kood: G03FB05.

Östradiol: toimeaine sünteetiline 17β -östradiol on keemiliselt ja bioloogiliselt identne inimese endogeense östradioliga. Östradiol kompenseerib östrogeenide sekretsiooni menopausijärgset vähenemist ja leevendab sellest tingitud sümptomeid.

Östrogeen hoiab ära menopausi- või ovariektoomiajärgse luumassi vähenemise.

Noretisteroonatsetaat: sünteetiline progestageen. Kuna östrogeenid soodustavad emakalimaskesta kasvu, suureneb üksnes östrogeenide kasutamisel risk endomeetriumi hüperplaasia ja -vähi tekkeks. Progestageeni lisamine raviskeemi vähendab östrogeenist tingitud riski endomeetriumi hüperplaasia tekkeks naistel, kellel ei ole emakat eemaldatud.

Menopausijärgsete sümptomite taandumine saavutatakse esimestel ravinädalatel.

Turuletulekujärgses uuringus tekkis keskmiselt 3...4 päeva kestev regulaarne vereeritus 91% naistest, kes kasutasid Novofem'i 6 kuu jooksul. Vereeritus tekkis tavaliselt paar päeva pärast progestageenifaasi viimase tableti manustamist.

Menopausijärgset östrogeenipuudust seostatakse luukoe ainevahetuse kiirenemisega ja luumassi vähenemisega. Östrogeenide toime luu mineraalsele tihedusele on annusest sõltuv. Kaitsetoime kestab senikaua, kuni ravi jätkub. Pärast hormoonasendusravi lõpetamist kulgeb luumassi vähenemine samas tempos kui ravi mittesaanud naistel.

WHI-uuringu ja uuringute metaanalüüside andmetel väheneb naistel, kes kasutavad HAR, östrogeeni üksi või kombinatsioonis progestageeniga (manustatuna valdavalt tervetele naistele), reieluukaela piirkonna, lülisamba ja teiste osteoporootiliste luumurdude risk. HAR võib luumurde ära hoida ka madala luutihedusega ja/või kindlakstehtud osteoporoosiga naistel, kuid selle kohta on tõendusmaterjal piiratud.

Randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimeuuringud on näidanud, et 1 mg östradioli hoiab ära luumineraalide postmenopausaalse kaotuse ja suurendab luu mineraalset tihedust. Kui 2 aasta jooksul kasutati 1 mg vastandamata 17β -östradioli, suurenes luutihedus lülisamba, reieluukaela ja trohhanteri piirkonnas vastavalt 2,8%; 1,6% ja 2,5%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suu kaudu manustatav mikroniseeritud 17β -östradiol imendub seedetraktist kiiresti. Ta läbib ulatusliku esmase metabolismi maksas ja teistes siseorganites. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (ligikaudu 27 pg/ml; vahemikus 13...40 pg/ml) saabub 6 tunni jooksul pärast 1 mg manustamist. Kontsentratsioonikõvera alune pindala ($AUC_{(0-tz)}$) on 629 h x pg/ml. 17β -östradioli poolväärtusaeg on umbes 25 tundi. Vereringes on ta seotud suguhormoone siduva globuliini ehk SHBG-ga (37%) ja albumiiniga (61%), vaba fraktsiooni suurus on ainult 1...2%. 17β -östradioli metabolism toimub põhiliselt maksas ja soolestikus, kuid ka sihtorganites, mille käigus tekivad väheaktiivsed või inaktiivsed metaboliidid, sealhulgas östroon, katehoolöstrogeenid, mitmed östrogeensulfaadid ja glükuroniidid. Östrogeenid erituvad sapiga, kus nad hüdrolüüsitakse ja reabsorbeeritakse (enterohepaatiline ringe), ning peamiselt uriiniga bioloogiliselt inaktiivsel kujul.

Noretisteroonatsetaat imendub suu kaudu manustatuna kiiresti ja transformeerub noretisterooniks (NET). Esmane metabolism toimub maksas ja teistes siseorganites. 1 mg annuse manustamise järel saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas (ligikaudu 9 ng/ml; vahemikus 6...11 ng/ml) 1 tunni jooksul. Kontsentratsioonikõvera alune pindala ($AUC_{(0-tz)}$) on 29 h x pg/ml. Noretisterooni poolväärtusaeg on umbes 10 tundi. Noretisteroon seondub SHBG-ga (36%) ja albumiiniga (61%). Tähtsaimad metaboliidid on 5α -dihüdroonoretisterooni ja tetrahüdroonoretisterooni isomeerid, mis erituvad peamiselt uriiniga sulfaat- või glükuroniidkonjugaatidena.

Noretisteroonatsetaat ei mõjuta östradioli farmakokineetikat.

Ravimi farmakokineetilisi omadusi eakatel patsientidel ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsed östradioli ja noretisteroonatsetaadiga on näidanud oodatud östrogeenseid ja progestageenseid toimeid. Mõlemad ühendid põhjustasid prekliinilistes reproduktsoonitoksilisuse uuringutes kõrvaltoimeid, eeskätt embrüotoksilisi toimeid ja urogenitaaltrakti arenguhäireid. Muude prekliiniliste toimete osas on östradioli ja noretisteroonatsetaadi toksilisusprofiil hästi teada ning puuduvad muud ohud inimesele kui need, mida on käsitletud selle ravimi omaduste kokkuvõtte muudes lõikudes ja mis kehtivad üldiselt hormoonasendusravi kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Nii punased kui ka valged tabletid sisaldavad järgmisi abiaineid:

laktoosmonohüdraat
maisitärklis
hüdrosüpropüültselluloos
talk
magneesiumstearaat.

Tableti kate

Valged õhukese polümeerikattega tabletid:
hüpromelloos, triatsetiin, talk.

Punased õhukese polümeerikattega tabletid:
hüpromelloos, punane raudoksiid (E 172), titaandioksiid (E 171), propüleenglükool, talk.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte hoida külmkapis. Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 x 28 või 3 x 28 tabletti kalenderkettaga pakendis.

28 tabletiga kalenderpakendil on 3 koostisosa:

- värvilisest läbipaistmatust polüpropüleenist alus;
- läbipaistvast polüstüreenist ümmargune kate;
- värvilisest läbipaistmatust polüstüreenist südamikskaala.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsværd
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER

407903

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 7.02.2003
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.10.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2016