

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Novofem® Filmtabletten
Estradiol/Norethisteronacetat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede rote Filmtablette enthält:
Estradiol 1 mg (als Estradiol-Hemihydrat).

Jede weiße Filmtablette enthält:
Estradiol 1 mg (als Estradiol-Hemihydrat)
und Norethisteronacetat 1 mg.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Rote, bikonvexe Filmtabletten mit der Gravur NOVO 282. Durchmesser: 6 mm.

Weißer, bikonvexe Filmtabletten mit der Gravur NOVO 283. Durchmesser: 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren letzte Monatsblutung mindestens 6 Monate zurückliegt. Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahre vor.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Novofem® ist ein kontinuierliches, sequenzielles Präparat zur Hormonsubstitutionstherapie (HRT). Das Estrogen wird kontinuierlich verabreicht. Das Gestagen wird sequenziell für 12 Tage jedes 28-Tage-Zyklus zugegeben.

Es wird täglich eine Filmtablette eingenommen, und zwar in der angegebenen Reihenfolge: Estrogen (rote Filmtablette) für 16 Tage, gefolgt von 12 Tagen Estrogen/Gestagen (weiße Filmtablette).

Nach Einnahme der letzten weißen Filmtablette wird die Behandlung am folgenden Tag mit der ersten roten Filmtablette einer neuen Kalenderpackung fortgesetzt. In der Regel tritt am Anfang eines neuen Therapiezyklus eine menstruationsähnliche Blutung ein.

Bei Frauen, die bisher keine Hormonsubstitutionstherapie erhalten, oder bei Frauen, die bisher eine kontinuierliche kombinierte Therapie erhalten haben, kann mit der Einnahme von Novofem® Filmtabletten jederzeit begonnen werden. Bei Frauen, die zuvor mit einem anderen sequenziellen Hormonsubstitutionspräparat behandelt wurden, sollte die Behandlung am Tag nach Beendigung des vorherigen Behandlungsschemas begonnen werden.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmeno-

pausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ein Wechsel zu einem höher dosierten Kombinationspräparat kann angezeigt sein, wenn nach dreimonatiger Behandlung keine ausreichende Besserung der Symptome erzielt werden kann.

Wurde von der Patientin die Einnahme einer Filmtablette vergessen, muss diese Tablette so bald wie möglich innerhalb der nächsten 12 Stunden eingenommen werden. Sind mehr als 12 Stunden vergangen, so ist die Tablette zu verwerfen. Das Vergessen einer Filmtablette erhöht die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- oder Schmierblutungen.

4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel (siehe Abschnitt 4.4))
- bestehende oder frühere arterielle thromboembolische Erkrankung (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einen der sonstigen Bestandteile
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine HRT sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an dieser Anamnese sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe *Brustkrebs* weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich geeigneter bildgebender Verfahren wie z. B. Mammogra-

phie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Novofem® auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumore, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -krebs

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer 2-fachen bis zu einer 12-fachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen nach den

ersten Monaten der Behandlung andauern, einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten oder nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf ein insgesamt erhöhtes, von der Anwendungsdauer abhängiges Brustkrebsrisiko für Frauen hin, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen anwenden. Möglicherweise gilt dies auch für eine HRT mit Estrogen-Monopräparaten.

In der randomisierten, placebokontrollierten Studie, Women's Health Initiative study (WHI), und in epidemiologischen Studien ergab sich übereinstimmend ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Gestagen-Kombinationen eingenommen/angewendet haben. Das erhöhte Risiko zeigte sich nach etwa 3 Jahren (siehe Abschnitt 4.8).

Das erhöhte Risiko zeigt sich nach einigen Anwendungsjahren, es kehrt jedoch nach Behandlungsende nach einigen (maximal fünf) Jahren wieder auf das Grundrisiko zurück.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Brustdichte in der Mammographie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Die Langzeitanwendung (mindestens 5–10 Jahre) von Estrogen-Monopräparaten zur Hormonsubstitutionstherapie war mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Einige Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Langzeitanwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein erhöhtes Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematosus (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einem chirurgischen Eingriff getroffen werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Bei Frauen, ohne VTE in der Vorgeschichte aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden, nachdem die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten wurde (es wird nur ein Teil der thrombophilen Defekte durch dieses Verfahren identifiziert).

Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Anwendung einer HRT das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf eine HRT aus Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei perimenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

Ischämischer Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Andere Erkrankungen

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.

Estrogene können Symptome eines Angioödems hervorrufen oder verschlimmern, dies gilt besonders für Patientinnen mit hereditären Angioödem.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder kombinierten Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des Protein-gebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunoassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunoassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das Kortikoid-bindende Globulin (CBG) und Geschlechtshormon-bindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Anstieg der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. der Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, Alpha₁-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

Novofem® Filmtabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Novofem® Filmtabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die Arzneimittel-metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme induzieren; zu diesen Substanzen gehören u. a. Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz). Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewendet werden, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

enthalten, können den Metabolismus der Estrogene und Gestagene induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Arzneimittel, die die Aktivität von hepatischen mikrosomalen metabolisierenden Enzymen hemmen, wie z. B. Ketoconazol, können die Plasmaspiegel der Wirkstoffe von Novofem® erhöhen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ciclosporin kann aufgrund des verringerten Ciclosporin-Metabolismus in der Leber zu erhöhten Blutwerten für Ciclosporin, Kreatinin und Transaminasen führen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Antibiotika, wie z. B. Penicilline und Tetracycline, wurden reduzierte Estradiol-Spiegel beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Novofem® ist in der Schwangerschaft nicht indiziert.

Wenn es während der Behandlung mit Novofem® zu einer Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Klinische Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften weisen auf unerwünschte Wirkungen von Norethisteron auf den Fetus hin. Bei höheren als den für orale Kontrazeptiva und die HRT üblichen Dosen wurde eine Maskulinisierung von weiblichen Feten berichtet.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Novofem® ist in der Stillzeit nicht indiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Novofem® hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Erfahrung:

Die am häufigsten innerhalb klinischer Studien mit einem Novofem® Filmtabletten vergleichbaren Präparat zur Hormonsubstitutionstherapie gemeldeten unerwünschten Arzneimittelreaktionen sind Empfindlichkeit der Brust und Kopfschmerzen (berichtet von ≥10 % der Patienten).

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen können während der Behandlung mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen auftreten. Die Häufigkeitsangaben beruhen auf klinischen Studien mit einem Novofem® Filmtabletten vergleichbaren Präparat zur Hormonsubstitutionstherapie sowie auf Erfahrungen seit Markteinführung von Novofem® Filmtabletten.

Siehe Tabelle unten

Erfahrung nach Markteinführung

Zusätzlich zu den oben erwähnten Nebenwirkungen wurden die folgenden spontan gemeldet und stehen in der Fallbeurteilung möglicherweise in Kausalzusammenhang mit der Gabe von Novofem®. Die Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen sind auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

- Gutartige und bösartige Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen): Endometriumkarzinom
- Erkrankungen des Immunsystems: Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. anaphylaktischer Schock)
- Psychische Erkrankungen: Schlaflosigkeit, Angst, verminderte Libido, gesteigerte Libido
- Erkrankungen des Nervensystems: Schwindel, Schlaganfall
- Augenerkrankungen: Sehstörungen

Systemorganklasse	sehr häufig ≥1/10	häufig ≥1/100; <1/10	gelegentlich ≥1/1.000; <1/100	selten ≥1/10.000; <1/1.000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginale Candidiasis		
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen				Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Benommenheit	Migräne	Schwindel
		Schlaflosigkeit	Libidostörung (nicht näher spezifiziert)	
		Depressionen		
Gefäßerkrankungen		Erhöhter Blutdruck, Verschlimmerung bestehender Hypertonie	Periphere Embolie und Thrombose	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Dyspepsie	Erbrechen	Diarrhö
		Bauchschmerzen		Völlegefühl
		Blähungen		
		Übelkeit		
Leber- und Gallenerkrankungen			Gallenblasenerkrankung	
			Gallensteine	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	Alopezie	Akne
		Pruritus		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelkrämpfe	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Empfindlichkeit der Brust	Vaginalblutungen		Uterus fibromyom
		Verschlimmerung bestehender Uterus-Fibromyome		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme		
Untersuchungen		Gewichtszunahme		

- Herzerkrankungen: Myokardinfarkt
- Gefäßerkrankungen: Verschlechterung einer Hypertonie
- Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes: Dyspepsie, Erbrechen
- Leber- und Gallenerkrankungen: Gallenblasenerkrankung, Gallensteinleiden, Verschlechterung von Gallensteinleiden, wiederauftretende Gallensteinleiden
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Seborrhoe, Hautausschlag, Angioödem, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Endometriumhyperplasie, vulvovaginaler Pruritus
- Untersuchungen: Gewichtsabnahme, erhöhter Blutdruck

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Estrogen/Gestagen-Behandlung genannt:

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Alopezie, Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, hämorrhagisches Exanthem, vasculäre Purpura.
- Wahrscheinliche Demenz ab einem Alter von 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)

Brustkrebs-Risiko

Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie mehr als 5 Jahre lang durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht. Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist jedes erhöhte Risiko deutlich geringer als das bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.

Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4). Die Ergebnisse der größten randomisierten placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) sind nachfolgend dargestellt:

Siehe oben stehende Tabellen

Endometriumkarzinomrisiko

Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogenosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Woman Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (0,8–1,2)).

Ovarialkarzinomrisiko

Langzeitanwendungen von Estrogen-Monarzneimitteln und von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur HRT sind mit

Million Women Study – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Nichtanwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren*	Relatives Risiko (95 % KI)**	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

* Ausgangsinzidenz in entwickelten Ländern
 ** Relatives Risiko insgesamt. Das relative Risiko ist nicht konstant, sondern steigt mit zunehmender Anwendungsdauer.
 Hinweis: Da die Ausgangs-Inzidenzen für Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich sind, variiert auch entsprechend die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle.

WHI-Studie in USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle bei 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie (CEE (konjugierte equine Estrogene))			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
Estrogen & Gestagen (CEE + MPA (Medroxyprogesteronacetat)**			
50–79	14	1,2 (1,0–1,5)	+ 4 (0–9)

* WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.
 ** Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

einem geringfügig erhöhten Ovarialkarzinomrisiko verbunden. In der Million Woman Study ergab sich nach 5 Jahren HRT 1 zusätzlicher Fall pro 2.500 Anwenderinnen.

Risiko venöser Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3–3fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studie sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

Siehe unten stehende Tabelle

Risiko für koronare Herzkrankheit

Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter von über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung

einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Risiko eines ischämischen Schlaganfalls

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle auf Seite 5

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung können Übelkeit und Erbrechen auftreten. Die Behandlung sollte symptomatisch durchgeführt werden.

WHI-Studie in den USA – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko und 95 % KI	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Studie bei Frauen ohne Uterus

Kombinierte WHI-Studie – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall* nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre (95 % KI)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmacotherapeutische Gruppe: Estrogen und Gestagen, sequenzielle Kombination zur kontinuierlichen Behandlung.
ATC Code: G03FB05

Estradiol: Der Wirkstoff, synthetisches 17 β -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch, substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

Estrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach der Ovariectomie vor.

Norethisteronacetat: Synthetisches Gestagen. Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die alleinige Estrogen-gabe das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe eines Gestagens reduziert das estrogenbedingte Risiko für Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich.

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht.

In einer Anwendungsbeobachtung kam es bei 91% der Frauen, die Novofem® Filmtabletten über 6 Monate einnahmen, zu regelmäßigen Entzugsblutungen mit einer mittleren Dauer von 3–4 Tagen. Die Abbruchblutungen setzten gewöhnlich einige Tage nach der letzten Filmtablette der Gestagenphase ein.

Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einem Verlust an Knochenmasse einher. Die Wirkung von Estrogenen auf die Knochendichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT ist der Verlust an Knochenmasse dem unbehandelten Frauen vergleichbar.

Aus der WHI-Studie und Metaanalysen weiterer Studien geht hervor, dass die aktuelle Anwendung einer HRT, allein oder in Kombination mit einem Gestagen, bei überwiegend gesunden Frauen das Risiko von Hüft-, Wirbelkörper- oder sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT könnte auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen, hierfür liegen jedoch nur begrenzte Erkenntnisse vor.

In randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien wurde gezeigt, dass 1 mg Estradiol den postmenopausalen Knochenmineralverlust verhindert und zu einer

Erhöhung der Knochenmineraldichte führt. Die Zunahmen in der Wirbelsäule, im Ober-schenkelhals und Trochanter betragen 2,8 %, 1,6 % und 2,5 % bei Behandlung mit 1 mg 17 β -Estradiol ohne Gestagenkomponente über einen Zeitraum von 2 Jahren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das mikronisierte 17 β -Estradiol wird nach oraler Verabreichung schnell aus dem Gastrointestinalbereich resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten first-pass Metabolismus in der Leber und anderen Intestinalorganen. Innerhalb von 6 Stunden werden nach Einnahme von 1 mg maximale Plasmakonzentrationen von ca. 27 pg/ml (im Bereich 13–40 pg/ml) erreicht. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{(0-tz)}$) beträgt 629 h \times pg/ml. 17 β -Estradiol hat eine Plasmahalbwertszeit von ca. 25 Stunden. 17 β -Estradiol ist an SHBG (37 %) und Albumin (61 %) gebunden, und nur ungefähr 1–2 % zirkulieren frei. Die Metabolisierung von 17 β -Estradiol findet vorwiegend in der Leber und im Darm statt, aber auch in den Zielorganen. Es werden inaktive und weniger aktive Metaboliten, einschließlich Estron, Katecholestrogene und verschiedene Estrogensulfate und Glukuronide gebildet. Estrogene werden z. T. mit der Galle ausgeschieden, hydrolysiert und reabsorbiert (enterohepatischer Kreislauf). Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend mit dem Urin in biologisch inaktiver Form.

Nach oraler Verabreichung wird Norethisteronacetat schnell resorbiert und in Norethisteron (NET) umgewandelt. Es unterliegt einem first-pass Metabolismus in der Leber und anderen Intestinalorganen. Innerhalb von 1 Stunde nach Einnahme von 1 mg werden maximale Plasmakonzentrationen von 9 ng/ml (im Bereich von 6–11 ng/ml) erreicht. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{(0-tz)}$) beträgt 29 h \times pg/ml. NET hat eine terminale Plasmahalbwertszeit von 10 Stunden. NET ist an SHBG (36 %) und an Albumin (61 %) gebunden. Die wichtigsten Metaboliten sind Isomere von 5 α -Dihydro-NET und von Tetrahydro-NET, die vorwiegend mit dem Urin als Sulfatkonjugate oder Glukuronide ausgeschieden werden.

Pharmakokinetische Untersuchungen bei älteren Frauen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierstudien mit Estradiol und Norethisteronacetat ergaben die erwarteten estrogenen und gestagenen Wirkungen. Beide Substanzen riefen unerwünschte Wirkungen in präklinischen Studien zur Reproduktionstoxizität hervor, insbesondere embryotoxische Effekte und Anomalien in der Entwicklung des Urogenitaltraktes. In Bezug auf andere

präklinische Effekte sind die toxikologischen Eigenschaften von Estradiol und Norethisteronacetat bekannt und beinhalten keine speziellen Risiken für den Menschen, die über diejenigen hinausgehen, die bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation genannt sind und denjenigen, die im allgemeinen auf eine Hormonsubstitutionstherapie zutreffen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Sowohl die weißen als auch die roten Filmtabletten enthalten:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Hyprolose
Talkum
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Weißer Filmtablette:
Hypromellose, Triacetin und Talkum

Rote Filmtablette:
Hypromellose, Eisen(III)oxid (E 172), Titandioxid (E 171), Propylenglykol und Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. Behältnis im Umkarton lagern, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 \times 28 Filmtabletten oder 3 \times 28 Filmtabletten in Kalenderpackungen.

Die Kalenderpackung mit 28 Filmtabletten besteht aus den folgenden 3 Teilen:

- Unterteil aus farbigem nicht-transparentem Polypropylen
- ringförmigem Tablettenhalter aus transparentem Polystyrol
- Drehscheibe aus farbigem nicht-transparentem Polystyrol

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novo Nordisk Pharma GmbH
Brucknerstraße 1
55127 Mainz

8. ZULASSUNGSNUMMER

47567.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27. September 2000

10. STAND DER INFORMATION

22. September 2011

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin