

 11. september 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Noresmea, filmovertrukne tabletter (Orifarm)**

**0. D.SP.NR.**

 30150

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Noresmea

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder:

 1 mg estradiol (som estradiolhemihydrat) og 0,5 mg norethisteronacetat.

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

 Hver filmovertrukket tablet indeholder 56,7 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (Orifarm)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Hormonsubstitutionsbehandling (HRT) mod symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinder, hvor der er gået mere end 1 år siden deres sidste menstruation.
* Forebyggelse af osteoporose hos postmenopausale kvinder, der har en forøget risiko for knoglebrud, og hvor forebyggende behandling med andre lægemidler ikke tåles eller er kontraindiceret.

Erfaring med behandling af kvinder over 65 år er begrænset.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Noresmea er et kombineret HRT-produkt til kontinuerlig behandling af kvinder med intakt uterus.

Der indtages 1 tablet daglig uden afbrydelse fortrinsvis på samme tidspunkt af dagen.

Både ved initial og kontinuerlig behandling af postmenopausale symptomer skal den laveste, effektive dosis og det korteste tidsrum vælges (se også pkt. 4.4).

Skift til kombinationsprodukt med højere dosis kan foretages, såfremt der efter 3 måneders behandling ikke er opnået symptomlindring.

Kvinder med amenorrhea, som ikke tager HRT, eller kvinder, som skifter fra et andet kontinuerligt, kombineret HRT produkt, kan starte behandlingen med Noresmea når som helst. Kvinder, der skifter fra et sekventielt HRT regime, bør starte lige efter ophør af den cykliske blødning.

Hvis patienten glemmer at tage en tablet, kan tabletten tages så hurtigt som muligt inden for de næste 12 timer. Hvis der er gået mere end 12 timer, skal den glemte tablet kasseres. Hvis en dosis glemmes, øger det sandsynligheden for gennembrudsblødning eller pletblødning.

Administration

Oral anvendelse

**4.3 Kontraindikationer**

* Kendt, tidligere eller mistanke om brystcancer
* Kendt, tidligere eller mistanke om østrogenafhængige tumorer (f.eks. endometriecan­cer)
* Udiagnosticeret genitalblødning
* Ubehandlet endometriehyperplasi
* Aktuel eller tidligere venøs tromboembolisme (dyb vene thrombose, lungeemboli)
* Kendt trombofilisk sygdom (f.eks. protein C, protein S eller antitrombin insufficiens (se pkt. 4.4))
* Aktuel eller tidligere arteriel tromboembolisk sygdom (f.eks. angina, myokardieinfarkt)
* Akut eller tidligere leversygdom, hvor levertal endnu ikke er normaliserede
* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Porfyri

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Til behandling af postmenopausale symptomer bør HRT kun initieres for at lindre symptomer, som påvirker livskvaliteten negativt. I alle tilfælde bør der foretages en nøje vurdering af fordele og risici mindst en gang om året, og HRT bør kun fortsættes, så længe fordelen opvejer risikoen.

Evidensen for risici associerede med HRT ved behandling af for tidlig menopause er begrænset. Imidlertid er niveauet af absolut risiko hos yngre kvinder dog så lavt, at balancen mellem fordele og risici muligvis er mere favorabel for disse kvinder end hos ældre kvinder.

Medicinsk undersøgelse/opfølgning

Før behandling med HRT startes eller genoptages, bør der optages en komplet anamnese og indhentes oplysninger om familiær disposition. En fysisk undersøgelse (inkl. bækken og bryst) bør sammenholdes med dette og med kontraindikationer og advarsler for brug. Rutinemæssig kontrol anbefales under behandlingen; hvor ofte og hvordan afhænger af den enkelte kvinde. Kvinder skal instrueres i, hvilken slags forandringer i brysterne, som skal rapporteres til lægen eller sygeplejersken (Se ”Brystcancer” nedenfor). Undersøgelser, inklusive relevante visualiseringsredskaber, f.eks. mammografi, bør foretages i henhold til gældende screening-praksis og tilpasset den enkeltes behov.

Forhold som kræver overvågning

Hvis nogen af følgende tilstande er til stede, er forekommet for nylig og/eller er blevet forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling, skal patienten overvåges nøje.

 Der skal tages specielt hensyn til, at især følgende tilstande kan vende tilbage eller forværres under behandling med Noresmea:

* Leiomyom (uterusfibromer) eller endometriose
* Risikofaktorer for tromboembolisk sygdom (se nedenfor)
* Risikofaktorer for østrogenafhængige tumorer, f.eks. forekomst af brystcancer i nær familie
* Hypertension
* Leversygdomme (f.eks. leveradenom)
* Diabetes mellitus med eller uden vaskulære komplikationer
* Galdestenslidelser
* Migræne eller (stærk) hovedpine
* Systemisk lupus erythematosus
* Anamnestisk endometriehyperplasi (se nedenfor)
* Epilepsi
* Astma
* Otosclerose

Årsager til øjeblikkeligt ophør af behandlingen

Behandlingen bør ophøre, såfremt en kontraindikation opdages og i følgende tilfælde:

* Icterus eller påvirket leverfunktion
* Signifikant blodtryksforhøjelse
* Nye anfald af migrænelignende hovedpine
* Graviditet

Endometriehyperplasi og karcinom

Hos kvinder med intakt uterus, øger langvarig behandling med østrogen alene risikoen for endometriehyperplasi og karcinom. Den rapporterede øgede risiko for endometriecancer hos brugere, der tager østrogen alene, svinger fra 2 til 12 gange større sammenlignet med ikke-brugere afhængigt af behandlingsvarighed og østrogendosis (se pkt. 4.8). Efter ophørt behandling kan risikoen forblive forhøjet i mere end10 år.

Kombination med gestagen i mindst 12 cyklusdage i en 28 dages cyklus eller kontinuerlig kombineret østrogen-gestagenbehandling forhindrer den ekstra risiko, der er associeret med HRT med østrogen alene hos ikke-hysterektomerede kvinder.

Gennembrudsblødning og pletblødning kan forekomme i løbet af de første måneder af behandlingen. Hvis gennembrudsblødning eller pletblødning fortsætter efter de første måneder af behandlingen, optræder efter nogen behandlingstid eller vedvarer efter ophør af behandlingen, bør årsagen hertil undersøges. Dette kan inkludere endometriebiopsi for at udelukke malign endometriose.

Brystcancer

Den generelle evidens viser en øget risiko for brystcancer hos kvinder, der får HRT med en kombination af østrogen og gestagen eller med østrogen alene, og at denne risiko er afhængig af hormonerstatningsbehandlingens varighed.

*Behandling med kombineret østrogen-gestagen*

Det randomiserede placebo-kontrollerede studie Women's Health Initiative (WHI) og en metaanalyse af prospektive epidemiologiske studier har alle fundet en øget risiko for brystcancer hos kvinder, der tager HRT med kombineret østrogen-gestagen, som bliver tydelig efter ca. 3 år (1-4 år) (se pkt. 4.8).

*Behandling med østrogen alene*

* I WHI-studiet blev der ikke påvist nogen øget risiko for brystcancer hos hysterektomerede kvinder, der bruger HRT med østrogen alene. Observationsstudier har hovedsageligt rapporteret en lille stigning i risikoen for at få diagnosticeret brystcancer, og denne er lavere end risikoen hos brugere af østrogen-gestagenkombinationer (se pkt. 4.8).

Resultaterne af en stor metaanalyse viste, at den øgede risiko vil falde over tid efter behandlingsophør, og den tid, det vil tage, før den øgede risiko er vendt tilbage til baseline, afhænger af varigheden af den tidligere HRT-behandling. Hvis HRT-behandlingen blev taget i mere end 5 år, kan risikoen vare ved i 10 år eller derover.

HRT, specielt kombineret østrogen-gestagen behandling, øger densiteten af brystvævet på mammografibilleder, hvilket kan vanskeliggøre den radiologiske diagnostik af brystcancer.

Ovariecancer

Ovariecancer forekommer langt sjældnere end brystcancer.

Epidemiologisk evidens fra en omfattende meta-analyse tyder på, at risikoen er let forhøjet hos kvinder, der tager HRT med østrogen alene eller med kombineret østrogen og gestagen. Den let forhøjede risiko ses inden for 5 års behandling og aftager gradvist efter seponering. Visse andre studier, herunder WHI-studiet, tyder på, at brug af kombinerede HRT-præparater kan være forbundet med en lignende eller lidt mindre risiko (se pkt. 4.8).

Venøs tromboembolisme

HRT forbindes med en 1,3 til 3 gange forøget risiko for at udvikle venøs tromboembolisme (VTE) dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Forekomsten af sådanne tilfælde er mere sandsynlig i det første år af HRT behandlingen end senere (se pkt. 4.8).

Patienter med kendte trombofile tilstande har en øget risiko for VTE, og HRT kan forøge denne risiko yderligere. HRT er derfor kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).

Almindeligt anerkendte risikofaktorer for VTE omfatter brug af østrogener, høj alder, omfattende kirurgi, vedvarende immobilisering, overvægt (BMI > 30 kg/m2), graviditet/postpartum periode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og cancer. Der er ingen konsensus omkring sammenhængen mellem åreknuder og VTE.

Som for alle postoperative patienter bør omhyggelige profylaktiske forholdsregler tages i betragtning for at forhindre venøs trombose efter operation. Hvis patienten skal immobiliseres i længere tid efter elektiv kirurgi, anbefales det at stoppe HRT behandlingen midlertidigt 4-6 uger før operationen. Hormonbehandlingen bør ikke genoptages, før kvinden igen er helt mobil.

Hos kvinder uden anamnestisk VTE, men med et nært familiemedlem, som har haft trombose i en tidlig alder, kan screening tilbydes efter grundig rådgivning omkring dens begrænsninger (kun en del trombofile defekter identificeres ved screening).

Hvis der identificeres en trombofilidefekt, der segregerer med trombose hos familiemedlemmer, eller hvis defekten er alvorlig (f.eks. antitrombin, protein S, eller protein C insufficiens eller en kombination af disse), er HRT kontraindiceret.

For kvinder, der allerede er i kronisk antikoagulationsbehandling, skal fordelene ved en HRT behandling nøje afvejes mod risikoen.

Hvis der opstår VTE efter start af behandlingen, bør lægemidlet seponeres. Patienter skal opfordres til straks at søge læge ved mulige symptomer på tromboembolisme (f.eks. smertefuld hævelse af et ben, pludselige brystsmerter, dyspnø).

Lidelser i koronararterierne (CAD)

Der er i randomiserede, kontrollerede forsøg ikke påvist beskyttelse mod myokardieinfarkt hos kvinder med eller uden eksisterende CAD, som modtog kombineret østrogen-gestagen eller HRT med østrogen alene.

Den relative risiko for CAD under brug af kombineret østrogen-gestagen HRT er let forøget. Da den basale absolutte risiko for CAD er stærkt afhængig af alder, er de ekstra tilfælde af CAD grundet brug af østrogen-gestagen meget lav hos raske kvinder tæt på menopause, men vil stige med alderen.

Iskæmisk slagtilfælde

Behandling med kombineret østrogen-gestagen og østrogen alene er associeret med en op til 1,5 gange forøgelse af risikoen for iskæmisk slagtilfælde. Den relative risiko ændres ikke med alderen eller tid siden menopause. Dog er den basale risiko for slagtilfælde stærkt aldersafhængig. Den samlede risiko for at få slagtilfælde hos kvinder, der bruger HRT, vil derfor forøges med alderen (se pkt. 4.8).

Hepatitis C

I kliniske studier med det kombinerede regimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir til hepatitis C-virus (hcv), var forhøjet ALAT-niveau over 5 gange den øvre normalgrænse (ULN) signifikant hyppigere hos kvinder, der tog ethinylestradiol-holdige lægemidler som for eksempel kombinerede hormonelle præventionsmidler. Desuden blev der også hos patienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir observeret forhøjet ALAT hos kvinder, der tog ethinylestradiol-holdige lægemidler, som for eksempel kombinerede hormonelle præventionsmidler. Kvinder, der tager østrogen-holdige lægemidler, med undtagelse af ethinylestradiol, som for eksempel estradiol, havde en forekomst af forhøjet ALAT svarende til den hos kvinder, der ikke fik østrogener; på grund af det begrænsede antal kvinder, der tager disse andre østrogener, er forsigtighed imidlertid påkrævet ved samtidig administration af det kombinerede behandlingsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir, samt også regimet glecaprevir/pibrentasvir. Se pkt, 4.5.

Andre forhold

Østrogen kan forårsage væskeophobning, og patienter med kardial eller renal dysfunktion bør derfor overvåges nøje.

Eksogene østrogener kan fremkalde eller forværre symptomer på arvelig eller erhvervet angioødem.

Kvinder med tidligere hypertriglyceridæmi bør følges nøje under østrogen- eller hormonsubstitutions behandling, da der er set sjældne tilfælde af massiv forhøjelse af plasmatriglycerider, som har medført pankreatitis i forbindelse med østrogenbehandling.

Østrogener øger thyroxinbindende globulin (TBG), hvilket medfører en øget totalmængde thyreoideahormon målt ved protein-bundet jodid (PBI), T4 niveauer (ved kolonne- eller radio-immunanalyse) eller T3 niveauer (radio-immunanalyse). T3-resinoptagelsen er nedsat, hvilket ses i det forhøjede TBG. Frie T4 og T3 koncentrationer er uforandrede. Andre bundne proteiner kan være forhøjet i serum, f.eks. kortikoidbindende globulin (CBG), kønshormonbindende globulin (SHBG), hvilket medfører en forøgelse af henholdsvis cirkulerende kortikosteroider og af kønshormoner. Frie eller biologisk aktive hormonkoncentrationer er uforandrede. Andre plasma proteiner kan være forhøjede (angiotensinogen/renin substrat, alpha-I-antitrypsin og ceruloplasmin).

Brug af HRT forbedrer ikke den kognitive funktion. Der er nogen evidens for en øget risiko for sandsynlig demens hos kvinder, som påbegynder behandling med kontinuerlig kombineret eller HRT med østrogen alene efter 65 års alderen.

Noresmea indeholder lactose

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Østrogen- og gestagenmetabolismen kan blive forøget ved samtidig indtagelse af stoffer, som er kendt for at påvirke lægemiddelmetaboliserende enzymer, specielt cytochrom P450-enzymer såsom antiepileptika (f.eks. phenobarbital, phenytoin, carbamazepin), eller antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir og nelfinavir kan, selvom de er kendt som stærke inhibitorer, tværtimod udøve forstærkende egenskaber, når de anvendes sideløbende med steroidhormoner. Naturmedicin, der indeholder perikum (*Hypericum perforatum*), kan øge østrogen- og gestagenmetabolismen.

Forøget østrogen- og gestagenmetabolisme kan klinisk medføre en nedsat virkning og ændringer i blødningsprofilen.

Lægemidler, som inhiberer aktiviteten af hepatiske, microsomale lægemiddel­metaboliserende enzymer f.eks. ketoconazol, kan øge plasmakoncentrationen af de aktive substanser i Noresmea.

Hvis cyclosporin og estradiol/norethisteronacetat gives samtidig, kan der forekomme forhøjet indhold af cyclosporin, kreatinin og transaminase i blodet på grund af nedsat leveromsætning af cyclosporin.

Andre interaktioner

I kliniske studier med det kombinerede hcv-behandlingsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med og uden dasabuvir var forhøjede ALAT-niveauer over 5 gange den øvre normalgrænse (ULN) signifikant hyppigere hos kvinder, der tog ethinylestradiol-holdige lægemidler som for eksempel kombinerede hormonelle præventionsmidler. Kvinder, der tager østrogen-holdige lægemidler, med undtagelse af ethinylestradiol, som for eksempel estradiol, havde en forekomst af forhøjet ALAT svarende til den hos kvinder, der ikke fik østrogener; på grund af det begrænsede antal kvinder, der tager disse andre østrogener, er forsigtighed imidlertid påkrævet ved samtidig administration af det kombinerede behandlingsregimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir samt også regimet glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.4).

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Noresmea er ikke indiceret ved graviditet. Hvis graviditet konstateres under behandling med Noresmea, skal hormonbehandlingen straks seponeres.

Kliniske data på et begrænset antal graviditeter, hvor kvinden har været udsat for hormonbehandling, indicerer bivirkninger af norethisteron på fostret. Ved doseringer, der er højere end det normale for orale contraceptiva og HRT produkter, er der observeret en maskulinisering af hunkønsfostre.

Til dato har de fleste epidemiologiske studier ikke indiceret en teratogen eller føtotoksisk effekt ved uforvaren påvirkning af fostre med østrogen-gestagen kombinationer.

Amning

Noresmea er ikke indiceret ved amning.

Fertilitet

Ingen tilgængelige data

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Noresmea påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Klinisk erfaring

De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske studier med estradiol/norethisteronacetat er vaginalblødning og smerter i brysterne/brystspænding (10 – 20 % af patienterne). Vaginalblødningerne forekom oftest i de første behandlingsmåneder. Smerterne i brysterne forsvandt oftest efter et par måneders behandling. Alle de bivirkninger, der er observeret i randomiserede, kliniske studier, med en højere frekvens hos patienter behandlet med estradiol/norethisteronacetat end ved behandling med placebo, og som ved overordnet vurdering menes at være relateret til behandlingen, er vist i tabellen herunder:

| **Organklasser** | **Meget almindelig****≥ 1/10** | **Almindelig****≥ 1/100 til < 1/10** | **Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100** | **Sjælden** **≥ 1/10.000 til** **< 1/1.000** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Genital candidiasis eller vaginitis, se også”Det reproduktive system og mammae” |  |  |
| **Immunsystemet**  |  |  | Hypersensitivitet, se også ”Hud og subkutane væv” |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Væske-ophobning, se også ”Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet”  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Depression eller forværret depression | Nervøsitet |  |
| **Nervesystemet** |  | Hovedpine, migræne eller forværret migræne |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  | Overfladisk thrombophlebitis | Dyb venøs trombo-embolismeLungeemboli |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Kvalme | Mavesmerter, udspilet mave eller maveubehag Flatulens eller oppustethed |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Alopecia, hirsutisme eller akne Pruritus eller urticaria |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Rygsmerter | Kramper i benene |  |
| **Det reproduktive system og mammae** | Smerter i brysterne eller brystspændingVaginal hæmorrhagi | BrystødemerØget brystomfangUterusfibromer, forværring eller recidiv af uterusfibromer |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Perifere ødemer | Ineffektiv terapeutisk effekt  |  |
| **Undersøgelser** |  | Vægtstigning |  |  |

Post-marketing erfaring

I tillæg til de ovennævnte bivirkninger er følgende bivirkninger rapporteret spontant og vurderet til at have en sandsynlig sammenhæng med estradiol/norethisteronacetat-behandlingen. Disse spontant rapporterede bivirkninger er meget sjældne (< 1/10.000 patienter, ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)). Post marketing erfaring viser en underrapportering specielt hvad angår trivielle og velkendte bivirkninger. Frekvenserne skal derfor vurderes i det lys.

* Neoplasmer, godartede og maligne (inklusive cyster og polypper): Endometriecancer
* Immunsystemet: Generelle hypersensitivitetsreaktioner (f.eks. anafylaktisk reaktion/chok)
* Psykiatriske forstyrrelser: Søvnløshed, nervøsitet, ændret libido
* Nervesystemet: Svimmelhed, slagtilfælde
* Øjne: Synsforstyrrelser
* Hjerte: Myokardieinfarkt
* Vaskulære sygdomme: Forværret hypertension
* Mave-tarm-kanalen: Dyspepsi, opkastning.
* Lever og galdeveje: Sygdom i galdeblæren, galdesten, forværret eller tilbagevendende galdesten
* Hud og subkutane væv: Seborrhea, udslæt, angioneurotisk ødem
* Det reproduktive system og mammae: Endometriehyperplasi, vulvovaginal pruritus
* Undersøgelser: Vægttab, forhøjet blodtryk.

 Andre bivirkninger er rapporteret i forbindelse med østrogen/gestagen behandling:

* Hud og subkutane væv: Alopecia, chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum og vaskulær purpura
* Sandsynlig demens i alderen over 65 år (se pkt. 4.4)

Risiko for brystcancer

* En op til 2 gange forøget risiko for at få diagnosticeret brystcancer er blevet rapporteret hos kvinder, som behandles med kombineret østrogen-gestagen i mere end 5 år.
* For brugere af østrogener alene er den øgede risiko ved behandling med østrogen alene lavere end for brugere af østrogen/gestagenkombinationer.
* Risikoniveauet er afhængigt af behandlingsvarigheden (se pkt. 4.4).
* Nedenfor vises de absolutte risikoestimater baseret på resultaterne fra det største randomiserede placebokontrollerede studie (WHI-studiet) og den største metaanalyse af prospektive epidemiologiske studier (MWS).

**Største metaanalyse af prospektive epidemiologiske-studier**

**Estimeret yderligere risiko for brystcancer efter 5 års brug hos kvinder med et BMI på 27 (kg/m2)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Alder ved HRT-start (år)** | **Incidens pr. 1.000 aldrig-brugere af HRT over en 5 års-periode (50-54 år)\*** | **Risikoratio** | **Yderligere tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere efter 5 år** |
| **HRT med østrogen alene** |
| 50 | 13,3 | 1,2 | 2,7 |
| **Kombineret østrogen-gestagen** |
| 50 | 13,3 | 1,6 | 8,0 |

\* Fra incidens-rater ved baseline i England i 2015 hos kvinder med et BMI på 27 (kg/m2)

Bemærk: Da baggrundsincidensen for brystcancer varierer fra land til land i EU, vil antallet af

yderligere tilfælde af brystcancer øges proportionalt.

**Estimeret yderligere risiko for brystcancer efter 10 års brug hos kvinder med et BMI på 27 (kg/m2)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Alder ved HRT-start (år)** | **Incidens pr. 1.000 aldrig-brugere af HRT over en 10 års-periode (50-59 år)\*** | **Risikoratio** | **Yderligere tilfælde pr. 1.000 HRT-brugere efter 10 år** |
| **HRT med østrogen alene** |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 7,1 |
| **Kombineret østrogen-gestagen** |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |

\* Fra incidensrater ved baseline i England i 2015 hos kvinder med et BMI på 27 (kg/m2).

Bemærk: Da baggrundsincidensen for brystcancer varierer fra land til land i EU, vil antallet af yderligere tilfælde af brystcancer også ændres proportionalt.

**USA WHI-studier – Yderligere risiko for brystcancer efter 5 års behandling**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Alders-interval (år)** | **Tilfælde per 1.000 kvinder i placebo arm over 5 år** | **Risiko ratio og 95%CI** | **Yderligere tilfælde per 1.000 HRT brugere over 5 års behandling (95%CI)** |
| **CEE østrogen-alene** |
| 50-79 | 21 | 0,8 (0,7-1,0) | -4 (-6-0)\* |
| **CEE+MPA østrogen-gestagen\*\*** |
| 50-79 | 17 | 1,2 (1,0-1,5) | 4 (0-9) |

\* WHI-studie med kvinder uden livmoder, der ikke viste en øget risiko for brystcancer.

\*\* Når analysen var begrænset til kvinder, som ikke havde brugt HRT inden studiet, sås der ingen øget risiko i løbet af de første 5 års behandling. Efter 5 års behandling var risikoen højere end hos ikke-brugere.

Risiko for endometriecancer

Risikoen for endometriecancer er ca. 5 for hver 1.000 kvinder med intakt uterus, der ikke bruger HRT.

Hos kvinder med intakt uterus anbefales HRT med østrogen alene ikke, da det øger risikoen for endometriecancer (se pkt. 4.4).

Afhængig af varigheden af østrogenbehandling alene og østrogendosis, varierede forøgelsen af risiko for endometriecancer i epidemiologiske studier fra mellem 5 og 55 ekstra tilfælde diagnosticeret for hver 1.000 kvinder i alderen 50 til 65 år.

Tilføjelse af gestagen til østrogenbehandling alene i mindst 12 dage per cyklus kan forhindre denne forøgede risiko. I MWS (Million Women Study) forøgede 5 års brug af kombineret (sekventiel eller kontinuert) HRT ikke risikoen for endometriecancer (RR på 1,0 (0,8-1,2)).

Risiko for ovariecancer

HRT-behandling med østrogen alene eller med kombineret østrogen og gestagen har været associeret med en let forhøjet risiko for at få ovariecancer (se pkt. 4.4).

En meta-analyse fra 52 epidemiologiske studier viste en forhøjet risiko for ovariecancer hos kvinder, der er i hormonsubstitutionsbehandling, sammenlignet med kvinder, der aldrig har brugt HRT (RR 1,43, 95 %-KI 1,31-1,56). For kvinder i alderen 50-54 år, der har taget HRT i 5 år, svarer det til ca. 1 yderligere tilfælde pr. 2.000 brugere. Blandt kvinder i alderen 50-54 år, som ikke tager HRT, diagnosticeres ovariecancer hos ca. 2 ud af 2.000 kvinder i løbet af en periode på 5 år.

Risiko for venøs tromboemboli

HRT er associeret med en 1,3 til 3 gange forøget relativ risiko for udvikling af venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyb venetrombose eller pulmonal embolisme. Forekomsten af et sådan tilfælde er mere sandsynlig i det første år af behandling med HRT (se pkt. 4.4). Resultater fra WHI-studiet er fremstillet nedenfor.

**WHI-studier – Yderligere risiko for VTE over 5 års behandling**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Aldersinterval (år)** | **Tilfælde per 1.000 kvinder i placebo arm over 5 år** | **Risiko ratio og 95%CI** | **Yderligere tilfælde per 1.000 HRT brugere over 5 års behandling (95%CI)** |
| **Oral østrogen-alene\*** |
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6-2,4) | 1 (-3-10) |
| **Oral kombineret østrogen-gestagen** |
| 50-59 | 4 | 2,3 (1,2-4,3) | 5 (1-13) |

 \* Studie med kvinder uden livmoder

Risiko for lidelser i koronararterierne

Risikoen for lidelser i koronararterierne er let forøget hos brugere af kombineret østrogen-gestagen HRT, der er over 60 år (se pkt. 4.4).

Risiko for iskæmisk slagtilfælde

Brugen af østrogen alene og østrogen-gestagenbehandling er associeret med en op til 1,5 gange forøget relativ risiko for iskæmisk slagtilfælde. Risikoen for hæmoragisk slagtilfælde er ikke forøget ved brug af HRT.

Den relative risiko er ikke afhængig af alder eller behandlingsvarighed, men den basale risiko er stærkt aldersafhængig. Den totale risiko for slagtilfælde hos kvinder, som bruger HRT, vil stige med alderen (se pkt. 4.4).

**WHI kombinerede studier – Yderligere risiko for iskæmisk slagtilfælde\* over 5 års behandling**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Alders-interval (år)** | **Tilfælde per 1.000 kvinder i placebo arm over 5 år** | **Risiko ratio og 95%CI** | **Yderligere tilfælde per 1.000 HRT brugere over 5 års behandling** |
| 50-59 | 8 | 1,3 (1,1-1,6) | 3 (1-5) |

\* Der er ikke skelnet mellem iskæmisk og hæmoragisk slagtilfælde

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Ved overdosering kan der forekomme kvalme og opkastning. Behandlingen bør være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: G 03 FA 01, farmakoterapeutisk klassifikation: Gestagen og østrogen, fast kombination.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

 *Estradiol:*

 Det aktive indholdsstof i Noresmea, syntetisk 17β-estradiol, som er kemisk og biologisk identisk med det endogene humane estradiol. Det substituerer den manglende østrogenproduktion hos postmenopausale kvinder og lindrer de menopausale symptomer.

Østrogener forebygger det knogletab, som er resultatet af menopause eller ovariektomi.

*Norethisteronacetat:*

Syntetisk gestagen med virkninger der svarer til progesterons, et naturligt kvindeligt kønshormon. Eftersom østrogener fremmer væksten af endometriet, vil ukonjugeret østrogen øge risikoen for endometriehyperplasi og cancer. Tilsætningen af gestagen reducerer i høj grad den østrogeninducerede risiko for endometriehyperplasi hos ikke-hysterektomerede kvinder.

 Farmakodynamisk virkning

Kliniske forsøg med estradiol/norethisteronacetat, at tilsætningen af norethisteronacetat forstærker virkningen af 17β-estradiols vasomotoriske symptomlindring.

Lindring af menopausale symptomer opnås i løbet af de første få ugers behandling.

Estradiol/norethisteronacetat er et kombineret HRT produkt til kontinuerlig behandling, som gives til kvinder, der ønsker at undgå de regelmæssige blødninger, der forekommer ved cyklisk eller sekventiel HRT. Amenorrhoea (ingen blødning eller pletblødning) er observeret hos 90% kvinder i en 9-12 måneders behandlingsperiode. Blødning og/eller pletblødning blev observeret hos 27% af kvinderne i de første 3 behandlingsmåneder og hos 10% efter 10-12 måneders behandling.

Østrogenmangel i menopausen er forbundet med en øget knogleturnover og reduktion af knoglemassen. Østrogeneffekten på knoglemineraltætheden er dosisafhængig. Forebyggelsen synes at være effektiv, så længe behandlingen fortsættes. Efter behandlingsophør vil knoglemassen reduceres med samme hastighed som hos ubehandlede kvinder.

Klinisk virkning og sikkerhed

Evidens fra WHI-studiet og metaanalyser viser, at aktuel brug af HRT, østrogen alene eller i kombination med gestagen, hos fortrinsvis raske kvinder, reducerer risikoen for hoftefraktur, hvirvelsammenfald og andre osteoporotiske frakturer. HRT kan også forebygge frakturer hos kvinder med lav knogledensitet og/eller manifest osteoporose, men der er begrænset evidens herfor.

Effekten af estradiol/norethisteronacetat (NETA) på knoglemineraltætheden blev undersøgt i 2 to-års randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske studier hos postmenopausale kvinder (n=327 i et forsøg med 47 kvinder på NETA (1 mg/ 0,5 mg) og 48 på NETA (2 mg/1 mg); og n = 135 i et andet forsøg med 46 på NETA (1 mg/0,5 mg). Alle kvinder fik et daglig calciumtilskud på 500 til 1000 mg. NETA (1 mg/0,5 mg) forebyggede signifikant knogletabet i lumbalhvirvlerne, hele hoften, distale radius og hele kroppen sammenlignet med placebogruppen, der også fik calciumtilskud. Hos tidligt postmeno­pausale kvinder (1-5 år efter sidste menstruation) var den procentuelle ændring af knoglemineraltrætheden i lumbalhvirvlen, collum femoris og trochanter henholdsvis 4,8 ±0,6%, 1,6 ±0,7% og 4,3 ±0,7% (gennemsnit ±SEM) efter 2 års behandling med NETA (1 mg/0,5 mg), mens med højere dosis indeholdende 2 mg E2 og 1 mg NETA var den henholdsvis 5,4 ±0,7%, 2,9 ±0,8% og 5,0 ±0,9%. Procentdelen af kvinder, som bevarede eller øgede knoglemineraltætheden under behandling med NETA (1 mg/0,5 mg) og NETA (2 mg/1 mg), var henholdsvis 87 % og 91 % efter 2 års behandling. I et forsøg udført på postmenopausale kvinder med en gennemsnitsalder på 58 år blev knoglemineraltætheden i lænderegionen forøget med 5,9 ±0,9%, hele hoften med 4,2 ±1,0%, distale radius med 2,1 ±0,6% og den totale knoglemasse med 3,7 ±0,6% efter 2 års behandling med NETA (1 mg/0,5 mg).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*17β-estradiol*

 Absorption

Mikroniseret 17β-estradiol til oral administration absorberes hurtigt fra mave-tarm-kanalen.

Fordeling

Det gennemgår omfattende first-pass metabolisme i lever og tarme. Den maksimale plasmakoncentration på ca. 35 pg/ml (21- 52 pg/ml) opnås inden for 5-8 timer. Halveringstiden for 17β-estradiol er ca. 12-14 timer. Det cirkulerer bundet til SHBG (Sex-hormone-binding-globulin) (37%) og til albumin (61%). Kun ca. 1-2% er ubundet.

Biotransformation

Omdannelsen af 17β-estradiol sker hovedsageligt i lever og tarmsystem, men også i effektorganer og inkluderer dannelse af mindre aktive eller inaktive metabolitter herunder estron, katekoløstrogener og adskillige østrogensulfater og glukoronider.

Elimination

Østrogen udskilles med galden, hvor det hydrolyseres og reabsorberes (enterohepatisk cirkulation) og elimineres hovedsageligt med urinen i en biologisk inaktiv form.

*Norethisteronacetat*

 Absorption

 Efter oral administration bliver norethisteronacetat hurtigt optaget og omdannet til norethisteron (NET).

 Fordeling

 Det gennemgår first-pass metabolisme i lever og tarm. Den maksimale plasma­koncentration på ca. 3,9 ng/ml (1,4 – 6,8 ng/ml) opnås indenfor 0,5 - 1,5 time. NET’s terminale halveringstid er 8 - 11 timer. NET bindes til SHBG (36%) og til albumin (61%).

Biotransformation og elimination

De vigtigste metabolitter er isomere af 5α-dihydro-NET og af tetrahydro-NET, som hovedsageligt udskilles i urinen som sulfat eller glukoronidkonjugater.

De farmakokinetiske egenskaber hos ældre er ikke blevet undersøgt.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Østrogeners akutte toksicitet er lav. På grund af udtalte forskelle dyrearter imellem og mellem dyr og mennesker udgør prækliniske resultater en begrænset værdi for forudsigeligheden af virkningen af østrogen i mennesker.

Hos forsøgsdyr viser estradiol og estradiolvalerat en embryologisk effekt allerede ved relativt lave doser, det drejer sig om misdannelser i de urogenitale veje og feminisering af mandlige fostre.

Norethisteron forårsager, ligesom andre gestagener, en virilisering af kvindelige fostre hos rotter og aber. Efter højere doser af norethisteron observeredes embryologisk effekt.

Prækliniske data baseret på konventionelle studier af gentagen dosis toksicitet og karcinogenicitet viser ingen specielle humane risici udover, hvad der er diskuteret i andre dele af produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkernen

 Lactosemonohydrat

 Majsstivelse

 Copovidon

 Talcum

 Magnesiumstearat

 Filmovertræk

 Hypromellose

 Hydroxypropylcellulose

 Talcum

 Hydrogeneret bomuldsfrøolie

 Titandioxid

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Blister.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

70021

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. september 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-