

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 mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat:

Jede rote Filmtablette enthält 37,3 mg Lactose-Monohydrat

Jede weiße Filmtablette enthält 36,8 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

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

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause bei 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 (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Novofem® ist ein kontinuierliches, sequenzielles HRT-Produkt zur oralen Anwendung. 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 von einer kontinuierlichen kombinierten Therapie wechseln, kann mit der Einnahme von Novofem® Filmtabletten jederzeit begonnen werden. Bei Frauen, die von einem anderen sequenziellen Hormonsubstitutionspräparat wechseln, sollte die Behand-

lung am Tag nach Beendigung des vorherigen Behandlungsschemas begonnen werden.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler 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, dann 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
- bestehender oder früherer estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (vor allem Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (vor allem tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel (siehe Abschnitt 4.4))
- bestehende oder frühere arterielle thromboembolische Erkrankungen (vor allem Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem 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.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

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 diesen Anamnesen 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 Mammographie, 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 erythematodes (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 zweifachen bis zu einer zwölffachen 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 während 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

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen oder eine HRT mit Estrogen-Monopräparaten erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Im Rahmen der randomisierten placebo-kontrollierten Studie Women's Health Initiative Study (WHI) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Estrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1–4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

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.

Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Einige weitere Studien, einschließlich der WHI-Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung 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, vor allem für tiefe Venen-

thrombosen 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 höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (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 der Operation berücksichtigt 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 venöser Thromboembolie erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden, vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen).

Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und ist außerdem venöse Thromboembolie 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 altersab-

hängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT aus Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei prämenopausalen 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).

Hypothyreose

Bei Patientinnen, die eine Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie benötigen, sollte die Schilddrüsenfunktion während der HRT regelmäßig überwacht werden, um sicherzustellen, dass der Schilddrüsenhormonspiegel in einem akzeptablen Bereich bleibt.

Sonstige Erkrankungszustände

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

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 Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) 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 kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, Alpha-1-Antitrypsin und 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.

Anstieg der ALT

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) mit bestimmten Arzneimittelkombinationen (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne Dasabuvir) behandelt wurden, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwerts signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie kombinierte hormonale Kontrazeptiva (*Combined Hormonal Contraceptives*, CHCs) verwendeten. Auch bei Patienten, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt wurden, traten ALT-Erhöhungen bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie CHCs verwendeten. Bei Frauen, die Arzneimittel verwendeten, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthielten, wie Estradiol, war die Häufigkeit der ALT-Erhöhungen vergleichbar mit derjenigen der Frauen, die keine Estrogene verwendeten; aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die diese anderen Estrogene einnahmen, ist jedoch Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittelkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch der Kombination Glecaprevir/Pibrentasvir. Siehe Abschnitt 4.5.

Novofem® Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem 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 Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir, Telaprevir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewendet werden, enzymstimulierende 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.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In klinischen Studien mit der HCV-Arzneimittelkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne Dasabuvir traten ALT-Erhöhungen um mehr als das 5-Fache des oberen normalen Grenzwerts signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie CHCs verwendeten. Bei Frauen, die Arzneimittel einnahmen, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthielten, wie z. B. Estradiol, war die Häufigkeit von ALT-Erhöhungen vergleichbar mit der Häufigkeit bei Frauen, die keine Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die diese anderen Estrogene einnahmen, ist jedoch Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Verabreichung der Arzneimittelkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch der Arzneimittelkombination Glecaprevir/Pibrentasvir (siehe Abschnitt 4.4).

Einige Laboruntersuchungen können durch die Estrogentherapie beeinflusst werden, z. B. Glucosetoleranz- oder Schilddrüsenfunktionstest.

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, Creatinin und Transaminasen führen.

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.

Die klinischen Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften weisen auf unerwünschte Wirkungen von Norethisteron auf den Fetus hin. Bei höheren als die 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 waren 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 1

Tabelle 1

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	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	sehr häufig ≥ 1/10	häufig ≥ 1/100; < 1/10	gelegentlich ≥ 1/1.000; < 1/100	selten ≥ 1/10.000; < 1/1.000
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		Uterusfibromyom
		Verschlimmerung bestehender Uterusfibromyome		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme		
Untersuchungen		Gewichtszunahme		

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)
- Psychiatrische Erkrankungen: Angst
- Erkrankungen des Nervensystems: Schlaganfall
- Augenerkrankungen: Sehstörungen
- Herzerkrankungen: Myokardinfarkt
- Gefäßerkrankungen: Verschlechterung einer Hypertonie
- Leber- und Gallenerkrankungen: Verschlechterung von Gallensteinleiden, wiederauftretende Gallensteinleiden
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Seborrhoe, Angioödem, Hirsutismus
- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Endometriumhyperplasie, vulvovaginaler Pruritus
- Untersuchungen: Gewichtsabnahme.

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

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, hämorrhagisches Exanthem, vaskuläre Purpura
- Wahrscheinliche Demenz, ab einem Alter von 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)
- Trockene Augen
- Veränderte Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit.

Brustkrebs

Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre

durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2fach erhöht.

Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.

Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).

Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien dargestellt.

Siehe Tabellen 2, 3 und 4 auf Seite 5

Endometriumkarzinom

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 Estrogendosis 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 Women 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)).

Ovarialkarzinom

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gesta-

gen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43; 95% KI 1,31–1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2.000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2.000 Frauen diagnostiziert.

Venöse 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 Tabelle 5 auf Seite 6

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).

Schlaganfall

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.

Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien (Tabellen 2 und 3)

Tabelle 2

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nicht-anwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50–54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	13,3	1,6	8,0

* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 3

Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nicht-anwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50–59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
Estrogen-Monotherapie			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie			
50	26,6	1,8	20,8

* Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 4

WHI-Studie in den 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	17	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.

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 6 auf Seite 6

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung mit oral verabreichten Estrogenen sind Empfindlichkeit der Brust, Übelkeit, Erbrechen und/oder Zwischenblutungen. Überdosierung von Gestagenen kann zu depressiver Ver-

stimmung, Müdigkeit, Akne und Hirsutismus führen. Die Behandlung sollte symptomatisch durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate. ATC Code: G03FB05

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

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

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

Eine Linderung postmenopausaler Symptome 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 Oberschenkelhals und Trochanter betragen 2,8 %, 1,6 % und 2,5 % bei Behandlung mit 1 mg 17β-Estradiol ohne Gestagenkomponente über einen Zeitraum von 2 Jahren.

Tabelle 5

WHI-Studien – 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 in Frauen ohne Uterus.

Tabelle 6

Kombinierte WHI-Studien – 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das mikronisierte 17β-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–t_z)) beträgt 629 h × pg/ml. 17β-Estradiol hat eine Plasmahalbwertszeit von ca. 25 Stunden. 17β-Estradiol ist an SHBG (37 %) und Albumin (61 %) gebunden und nur ungefähr 1–2 % zirkulieren frei. Die Metabolisierung von 17β-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–t_z)) beträgt 29 h × 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 5α-Dihydro-NET und von Tetrahydro-NET, die vorwiegend mit dem Urin als Sulfatkonjugate oder Glukuronide ausgeschieden werden.

Die Pharmakokinetik von Estradiol wird nicht von Norethisteronacetat beeinflusst.

Pharmakokinetische Untersuchungen bei älteren Frauen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierstudien mit Estradiol und Norethisteronacetat ergaben – wie erwartet – estrogene und gestagene 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
- Hypollose
- Talkum
- Magnesiumstearat

Filmüberzug

- Weiße Filmtablette: Hypromellose, Triacetin und Talkum
- Rote Filmtablette: Hypromellose, Eisen(III)oxid (E 172), Titan-dioxid (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 × 28 Filmtabletten oder 3 × 28 Filmtabletten in Kalenderpackungen.

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

- Unterteil aus farbigem nicht-transparentem Polypropylen
- ringförmiger Tablettenthaler 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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novo Nordisk Pharma GmbH
Isaac-Fulda-Allee 24
55124 Mainz

8. ZULASSUNGSNUMMER

47567.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27. September 2000

10. STAND DER INFORMATION

09/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt