

Novofem-Filmtabletten

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.

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt Sonstige Bestandteile.

Darreichungsform

Filmtablette.

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

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

KLINISCHE ANGABEN

Anwendungsgebiete

– Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus

– Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.

Erfahrungen in der Behandlung von Frauen, die älter als 65 Jahre sind, liegen nur begrenzt vor.

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-Tagezyklus zugegeben.

Es wird täglich eine Filmtablette eingenommen, und zwar in der angegebenen Reihenfolge: Estrogentherapie (rote Filmtablette) für 16 Tage, gefolgt von 12 Tagen Estrogen/Gestagenterapie (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 Wechsel von einer sequenziellen Therapie wird mit der Einnahme von Novofem-Filmtabletten am 1. Tag nach Beendigung des bisher laufenden Therapiezyklus begonnen.

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 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

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

Würde von der Patientin die Einnahme einer Filmtablette vergessen, so wird diese nicht zusätzlich zur nächsten eingenommen. Das Vergessen einer Filmtablette erhöht die Wahrscheinlichkeit von Durchbruch- oder Schmierblutungen.

Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (v.a. Endometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere idiopathische oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v.a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (v.a. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben
- Porphyrie
- bekannte Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile

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 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
- Thromboembolien in der Anamnese oder entsprechende

Risikofaktoren (siehe unten)

- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, 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 Auftreten einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

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

Endometriumhyperplasie

Das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom ist bei längerfristiger Estrogenmonotherapie erhöht (siehe Abschnitt Nebenwirkungen). Bei nicht hysterektomierten Frauen wird dieses Risiko durch die zusätzliche Gabe eines Gestagens für mindestens 12 Tage pro Zyklus weitgehend reduziert.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten bzw. nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u.U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine bösartige Entartung des Endometriums auszuschließen.

Brustkrebs

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studie, der Women's Health Initiative (WHI)-Studie (im Folgenden WHI-Kombi-Studie), und in epidemiologischen Studien, einschließlich der Million Women Study (MWS), wurde bei Frauen, die im Rahmen einer HRT über mehrere Jahre Estrogene, Estrogen-Gestagen-Kombinationen oder Tibolon eingenommen hatten, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko festgestellt (siehe Abschnitt Nebenwirkungen).

Für alle HRT-Varianten zeigt sich ein erhöhtes Risiko nach einigen Anwendungsjahren, das mit zunehmender Behandlungsdauer ansteigt, aber einige (spätestens fünf) Jahre nach Behandlungsende wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurückkehrt.

In der MWS war das relative Brustkrebsrisiko bei einer HRT mit konjugierten equinen Estrogenen (CEE) oder Estradiol (E2) größer, wenn ein Gestagen hinzugefügt wurde, und zwar unabhängig von der Art des Gestagens und des HRT-Regimes (kontinuierliche oder sequenzielle Gabe des Gestagens). Es gab keinen Hinweis auf Unterschiede im Risiko hinsichtlich der verschiedenen Applikationsarten.

In der WHI-Kombi-Studie kam es unter dem verwendeten Produkt aus konjugierten equinen Estrogenen (CEE), kontinuierlich kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat (MPA), zu Brusttumoren, die leicht größer waren und häufiger lokale Lymphknotenmetastasen ausgebildet hatten als unter Placebo.

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

Venöse Thromboembolie

Eine Hormonsubstitutionstherapie ist mit einem erhöhten relativen Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v.a. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie und in epidemiologischen Untersuchungen zeigte sich ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko bei Anwenderinnen dieser Therapie gegenüber Nicht-Anwenderinnen. Es wird geschätzt, dass bei 1.000 Nicht-Anwenderinnen in einem Zeitraum von 5 Jahren etwa 3 Fälle von VTE in der Altersgruppe von 50 bis 59 Jahren auftreten und 8 Fälle in der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren. Unter 1.000 gesunden Frauen, die Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie für einen Zeitraum von 5 Jahren anwenden, treten nach dieser Schätzung zusätzlich 2 bis 6 (bester Schätzer = 4) Fälle von VTE in der Altersgruppe von 50 - 59 Jahren auf und 5 bis 15 Fälle (bester Schätzer = 9) in der Altersgruppe von 60 - 69 Jahren. Im ersten Jahr einer Hormonsubstitutionstherapie ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später.

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören eine entsprechende persönliche oder familiäre Belastung, ein erhebliches Übergewicht (BMI >30 kg/m²) sowie ein systemischer Lupus erythematoses (SLE). Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Patientinnen mit VTE in der Anamnese oder bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine Hormonsubstitutionstherapie kann dieses Risiko erhöhen. Eine persönliche oder starke familiäre Belastung in Bezug auf VTE oder wiederholte Spontanaborte in der Anamnese sollten zum Ausschluss einer thrombophilen Prädisposition abgeklärt werden.

Bis dahin bzw. bis zum Beginn einer Behandlung mit Antikoagulantien ist eine Hormonsubstitutionstherapie kontraindiziert. Bei Frauen, die bereits mit Antikoagulantien behandelt werden, müssen Nutzen und Risiko einer Hormonsubstitutionstherapie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Das VTE-Risiko kann bei längerer Immobilisierung, einem schwereren Trauma oder einer größeren Operation zeitweilig erhöht sein. Bei Patientinnen unter Hormonsubstitutionstherapie müssen, wie bei allen postoperativen Patientinnen, die prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach einer Operation äußerst genau eingehalten werden. Wenn nach einer vorgesehenen Operation, vor allem im abdominalen oder orthopädischen Bereich an den unteren Extremitäten, mit einer längeren Immobilisierung zu rechnen ist, sollte erwogen werden, ob eine zeitweilige Unterbrechung der Hormonsubstitutionstherapie 4 - 6 Wochen vor dem Eingriff möglich ist. Diese Behandlung sollte ggf. erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der Hormonsubstitutionstherapie 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)

Aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gibt es keine Hinweise auf einen kardiovaskulären Nutzen einer kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie mit konjugierten Estrogenen und MPA. Zwei große klinische Studien (WHI-Kombi-Studie und HERS [= Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study]) zeigten ein möglicherweise erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Morbidität im ersten Jahr der Anwendung und insgesamt keinen Nutzen. Für andere Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie gibt es nur wenige Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien, in denen die Wirkung auf die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität untersucht wurde. Daher ist es unklar, ob diese Ergebnisse auch auf andere HRT-Arzneimittel übertragen werden können.

Schlaganfall

In einer großen, randomisierten, klinischen Studie (WHI-Kombi-Studie) wurde ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall (als sekundärer Endpunkt) bei gesunden Frauen während einer kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitutionstherapie mit konjugierten Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat gefunden. Nach einer Analyse dieser und anderer Studien wird geschätzt, dass bei 1.000 Frauen, die keine Arzneimittel zur Hormonsubstitutionstherapie anwenden, in einem Zeitraum von 5 Jahren etwa 3 Fälle von Schlaganfall in der Altersgruppe von 50 – 59 Jahren auftreten und 11 Fälle in der Altersgruppe von 60 – 69 Jahren. Bei 1.000 Frauen, die konjugierte Estrogene und Medroxyprogesteronacetat 5 Jahre lang anwenden, beträgt demnach die Anzahl der zusätzlichen Fälle von Schlaganfall im Alter von 50 – 59 Jahren 0 – 3 (bester Schätzer = 1) und im Alter zwischen 60 und 69 Jahren 1 – 9 (bester Schätzer = 4). Es ist nicht bekannt, ob dieses erhöhte Risiko auch mit anderen HRT-Arzneimitteln assoziiert ist.

Ovarialkarzinom

Langzeitanwendung (mindestens 5 – 10 Jahre) von Estrogen-Monoarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie bei hysterektomierten Frauen ist nach Ergebnissen einiger epidemiologischer Studien mit einem erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko verbunden. Derzeit kann nicht sicher beurteilt werden, ob die Langzeitanwendung von Estrogen-Gestagen-Kombinationsarzneimitteln zur Hormonsubstitutionstherapie demgegenüber ein anderes Risiko mit sich bringt.

Sonstige Erkrankungs Zustände

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden. Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz müssen engmaschig überwacht werden, weil davon auszugehen ist, dass die Plasmaspiegel der zirkulierenden Wirkstoffe in Novofem-Filmtabletten erhöht sind.

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 Globulin (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 Corticoid bindende Globulin (CBG) und Geschlechtshormon-bindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Corticosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, Alpha₁-Antitrypsin, Caeruloplasmin).

Es gibt keinen schlüssigen Hinweis auf eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten durch eine Hormonsubstitutionstherapie. Aus der WHI-Kombi-Studie gibt es Hinweise über ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die mit einer kontinuierlich kombinierten HRT, bestehend aus CEE und MPA, nach dem 65. Lebensjahr beginnen. Es ist nicht bekannt, ob diese Erkenntnisse auch für jüngere postmenopausale Frauen oder andere HRT-Produkte gelten. Novofem-Filmtabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit den seltenen hereditären Problemen einer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Der Metabolismus der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen verstärkt werden, die Arzneimittel metabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom P450 Enzyme induzieren: Zu diesen Wirkstoffen 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, Enzym stimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzenpräparate, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, können den Estrogen- und Gestagenmetabolismus induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen. Verminderte Estradiolspiegel wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Antibiotika (z.B. Penicilline und Tetracycline) beobachtet.

Estrogene können die Wirkungen und Nebenwirkungen von Mipramin verstärken.

Bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin kann es durch verminderte hepatische Ausscheidung von Cyclosporin zu erhöhten Cyclosporin-, Kreatinin- und Transaminasen-Blutspiegeln kommen.

Die Notwendigkeit bzw. Dosierung einer Behandlung mit oralen Antidiabetika oder mit Insulin kann sich infolge des Estrogeneffektes auf die Glucosetoleranz (wird verändert) und des Ansprechens auf Insulin ändern.

Schwangerschaft und Stillzeit

Novofem ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Falls eine Schwangerschaft während der Einnahme von Novofem eintritt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Daten aus einer begrenzten Zahl exponierter Schwangerschaften weisen auf unerwünschte Wirkungen von No-rethisteron auf den Fötus hin. Bei höheren als den für orale Kontrazeptiva und die Hormonsubstitutionstherapie üblichen Dosen wurde eine Maskulinisierung von weiblichen Föten berichtet.

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

Stillzeit

Novofem ist während der Stillzeit nicht indiziert.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keine Auswirkungen bekannt.

Nebenwirkungen

Klinische Erfahrung:

Die in klinischen Studien mit einem Novofem vergleichbaren Präparat zur Hormonsubstitutionstherapie am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelreaktionen sind Empfindlichkeit der Brust und Kopfschmerzen (>1/10).

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

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 Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen			
			Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopf-Schmerzen	Benommenheit Schlaflosigkeit Depressionen	Migräne Lidostörung (nicht näher spezifiziert)	Schwindel
Erkrankungen der Blutgefäße			
	Erhöhter Blutdruck Verschlimmerung bestehender Hypertonie	Periphere Embolie und Thrombose	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
	Dyspepsie Bauchschmerzen Blähungen Übelkeit	Erbrechen	Diarrhoe Völlegefühl
Leber- und Gallenerkrankungen			
		Gallenblasenerkrankung Gallensteine	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
	Exanthem Pruritus	Alopezie	Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
		Muskelkrämpfe	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Empfindlichkeit der Brust	Vaginalblutungen Verschlimmerung bestehender Uterus-Fibromyome		Uterus-fibromyom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
	Ödeme		
Untersuchungen			
	Gewichtszunahme		

Brustkrebs

Laut zahlreicher epidemiologischer Studien und einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie, der WHI-Kombi-Studie, steigt bei Frauen, die eine HRT anwenden oder vor kurzem angewendet haben, das Brustkrebsrisiko insgesamt mit zunehmender Dauer der HRT an.

Für eine HRT mit Estrogen-Monopräparaten sind die Schätzungen für das relative Risiko (RR) aus einer Re-Analyse von Originaldaten aus 51 epidemiologischen Studien (bei denen in >80% die HRT mit Estrogen-Monopräparaten durchgeführt wurde) und aus der epidemiologischen Million Women Study (MWS) mit 1,35 (95% KI: 1,21 – 1,49) bzw. 1,30 (95% KI: 1,21 – 1,40) ähnlich.

Für eine kombinierte HRT aus Estrogen plus Gestagen wurde in zahlreichen epidemiologischen Studien ein höheres Gesamtrisiko für Brustkrebs als mit Estrogen allein ermittelt.

In der MWS wurde berichtet, dass, verglichen mit Frauen, die nie eine HRT erhalten hatten, die Verwendung verschiedener Arten von Estrogen-Gestagen-Kombinationen zur HRT mit einem höheren Brustkrebsrisiko verbunden war (RR = 2,00, 95% KI: 1,88 – 2,12) als die Verwendung von Estrogen allein (RR = 1,30, 95% KI: 1,21 – 1,40) oder die Verwendung von Tibolon (RR = 1,45, 95% KI: 1,25 - 1,68). In der WHI-Kombi-Studie wurde eine Risikoschätzung von 1,24 (95% KI: 1,01 – 1,54) nach 5,6-jähriger Anwendung einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT (CEE + MPA) für alle Anwenderinnen gegenüber Placebo angegeben. Die absoluten Risiken, berechnet auf der Grundlage der MWS und WHI-Kombi-Studie, sind nachfolgend dargestellt: In der MWS wurde, basierend auf der bekannten durchschnittlichen Inzidenz von Brustkrebs in Industrieländern, geschätzt, dass

- bei ca. 32 von 1.000 Frauen, die keine HRT erhalten, zwischen ihrem 50. und 64. Lebensjahr ein Brustkrebs diagnostiziert wird.
- unter 1.000 Frauen, die aktuell oder in jüngster Vergangenheit eine HRT erhalten haben, sich folgende Anzahl zusätzlicher Fälle im entsprechenden Zeitraum ergibt:
 - o Für Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie:
 - zwischen 0 und 3 (bester Schätzer = 1,5) bei 5-jähriger Anwendung.
 - zwischen 3 und 7 (bester Schätzer = 5) bei 10-jähriger Anwendung.
 - o Für Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT:
 - zwischen 5 und 7 (bester Schätzer = 6) bei 5-jähriger Anwendung.
 - zwischen 18 und 20 (bester Schätzer = 19) bei 10-jähriger Anwendung.

Nach Schätzung der WHI-Studie treten aufgrund einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT (CEE + MPA) nach 5,6-jähriger Beobachtungszeit von Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren 8 zusätzliche Fälle von invasivem Brustkrebs pro 10.000 Frauenjahre auf.

Basierend auf Berechnungen mit den Studiendaten wird geschätzt, dass

- unter 1.000 Frauen in der Placebogruppe
 - o ungefähr 16 Fälle von invasivem Brustkrebs in 5 Jahren diagnostiziert werden.
- unter 1.000 Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-HRT (CEE + MPA) erhalten hatten, die Zahl der zusätzlichen Fälle
 - o zwischen 0 und 9 (bester Schätzer = 4) bei 5-jähriger Anwendung liegt.

Die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle bei Frauen, die eine HRT erhalten, ist im Wesentlichen ähnlich bei allen Frauen, die eine HRT beginnen, unabhängig vom Alter bei Beginn der HRT (zwischen 45 und 65 Jahren) (siehe Abschnitt Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Endometriumkarzinom

Bei Frauen mit intaktem Uterus steigt das Risiko einer Endometriumhyperplasie und eines Endometriumkarzinoms mit zunehmender Dauer einer Estrogen-Monotherapie an. Nach den Daten aus epidemiologischen Studien besagt die beste Risikoschätzung, dass bei 5 von 1.000 Frauen, die keine HRT erhalten, zwischen ihrem 50. und 65. Lebensjahr ein Endometriumkarzinom diagnostiziert wird. In Abhängigkeit von der Behandlungsdauer und Estrogenosis erhöht sich dieser Anstieg des Endometriumkarzinomrisikos bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie um den Faktor 2 bis 12 gegenüber Nichtanwenderinnen. Durch die Zugabe eines Gestagens zur Estrogen-Monotherapie reduziert sich dieses Risiko deutlich.

Erfahrung nach Markteinführung:

Zusätzlich zu den oben erwähnten Nebenwirkungen wurden die folgenden spontan gemeldet und stehen in der Fallbeurteilung möglicherweise in Kausalzusammenhang mit der Behandlung mit Novofem. Die Melderate dieser spontanen Nebenwirkungen ist sehr selten: (<1/10.000 Patientinnenjahre). Die Erfahrung nach Markteinführung zeigt, dass nicht alle Nebenwirkungen gemeldet werden, insbesondere bei trivialen und gut bekannten Nebenwirkungen. Bei den angegebenen Häufigkeiten ist dies zu berücksichtigen:

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Endometriumhyperplasie (weitere Informationen siehe Abschnitt Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Hirsutismus.

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

- estrogenabhängige gutartige sowie bösartige Neoplasien, z.B. Endometriumkarzinom
- venöse Thromboembolie, d. h. Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolie, tritt bei Anwenderinnen einer Hormonsubstitutionstherapie häufiger auf als bei Nicht-Anwenderinnen. Weiterführende Informationen im Abschnitt Gegenanzeigen und Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.
- Myokardinfarkt und Schlaganfall
- Erkrankungen der Haut und von der Unterhaut: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, hämorrhagisches Exanthem, vaskuläre Purpura
- wahrscheinliche Demenz (siehe Abschnitt Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)
- Erkrankungen der Gallenblase

Überdosierung

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

PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische 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 Estrogenpro-

duktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

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

Norethisteronacetat: Da Estrogene das Wachstum des Endometriums fördern, erhöht die Estrogen-Monotherapie das Risiko für Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom. Die Zugabe eines Gestagens reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich.

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

In einer Anwendungsbeobachtung kam es bei 91% der Frauen, die Novofem über 6 Monate einnahmen, zu regelmäßigen Entzugsblutungen mit einer mittleren Dauer von 3 – 4 Tagen. Die Entzugsblutungen 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 Knochenmineraldichte 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 kann 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 17 β -Estradiol ohne Gestagenkomponente über einen Zeitraum von 2 Jahren.

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₍₀₋₁₂₎) beträgt 629 h x 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₍₀₋₁₂₎) beträgt 29 h x pg/ml. NET hat eine terminale Plasmahalbwertszeit von ca. 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. Die Pharmakokinetik von älteren Patientinnen wurde nicht untersucht.

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.

PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

Sonstige Bestandteile

Sowohl die weißen als auch die roten Filmtabletten enthalten: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Gelatine, Talkum, Magnesiumstearat.

Filmüberzug:

Weißer Filmtablette: Hypromellose, Triacetin und Talkum.
Rote Filmtablette: Hypromellose, rotes Eisenoxid (E 172), Titandioxid (E 171), Propylenglykol und Talkum.

Inkompatibilitäten Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25° C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren.

Art und Inhalt des Behältnisses

1 x 28 Filmtabletten oder 3 x 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.

Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Zulassungsinhaber: Novo Nordisk Pharma, Wien.

Zulassungsnummer: 1-24288

Zulassung / Verlängerung:

20. November 2001 / 27. September 2005.

Stand der Information: September 2006.

Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig.